

Revisión

Ertapenem

M. Gobernado¹ y C. Acuña²

¹Servicio de Microbiología, Hospital Universitario La Fe, Valencia; ²Departamento Médico, Prous Science, Barcelona

INTRODUCCIÓN A LOS CARBAPENÉMICOS

Los carbapenémicos son antibióticos betalactámicos derivados del género *Streptomyces* para el tratamiento empírico de infecciones graves. Sus características principales son:

- Amplio espectro de actividad frente a bacterias grampositivas y gramnegativas, tanto aerobias como anaerobias.
- Rápida penetración a través de la membrana externa de las bacterias gramnegativas.
- Gran estabilidad a la hidrólisis por betalactamasas plasmídicas o cromosómicas porque poseen una cadena *trans* hidroxietilo en la posición 6 del anillo estructural betalactámico.
- Buena unión a las proteínas fijadoras de penicilina (PBP).
- Rápida acción bactericida frente a gramnegativos y grampositivos, con una concentración mínima bactericida (CMB) en torno a dos veces la concentración mínima inhibitoria (CMI).
- Efecto postantibiótico de hasta dos horas frente a gramnegativos y mayor para grampositivos (1).

El primer carbapenémico fue la tienamicina, desarrollada a partir de *Streptomyces cattleya*, y en 1988 su derivado el imipenem fue el primer carbapenémico de uso clínico aparecido en el mercado, seguido del meropenem en 1997 y posteriormente del ertapenem, disponible en los países de la Unión Europea desde 2002. Este último tiene unas ca-

racterísticas especiales, por lo que se diseñó un sistema de clasificación (2) que tiene en cuenta las diferencias entre los distintos componentes del grupo (Tabla 1) (3).

ERTAPENEM

El ertapenem es un 1- β -metil carbapenémico sintético diseñado para administración parenteral (4). Sus principales características químicas se muestran en la Tabla 2 (5-8).

Posee unas propiedades que lo diferencian de otros carbapenémicos (8), como la falta de necesidad de un inhibidor de la deshidropeptisasa y una vida media muy prolongada, lo que le hace más adecuado para el tratamiento empírico de las infecciones graves adquiridas en la comunidad que para las infecciones intrahospitalarias (2), y su administración en una sola dosis diaria (9).

El ertapenem fue aprobado en 2002 por la *European Agency for the Evaluation of Medical Products* (EMA) y actualmente están autorizadas las indicaciones siguientes:

- Infecciones intraabdominales.
- Neumonía adquirida en la comunidad.
- Infecciones ginecológicas agudas.
- Infecciones del pie del diabético que afectan a la piel y los tejidos (10).

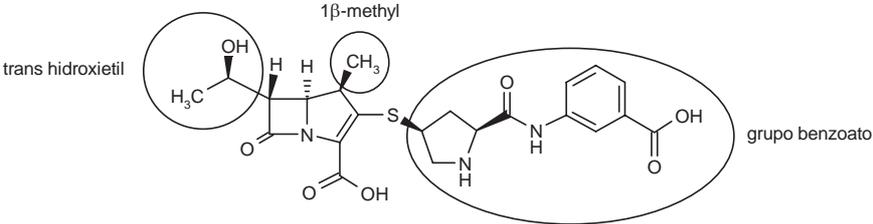
En Estados Unidos, la *Food and Drug Administration* (FDA) también ha aprobado el ertapenem para otras indi-

Tabla 1. Clasificación de los carbapenémicos (2).

Grupo	Características	Ejemplos
Grupo 1	Potente actividad bactericida de amplio espectro frente a aerobios y anaerobios Actividad limitada frente a bacilos gramnegativos no fermentadores Adecuado para infecciones extrahospitalarias	Ertapenem
Grupo 2	Potente actividad bactericida de amplio espectro frente a aerobios y anaerobios Actividad excelente frente a bacilos gramnegativos no fermentadores Adecuados para infecciones intrahospitalarias y adquiridas en las UCI	Imipenem y productos relacionados: pamiopenem* Meropenem y productos relacionados: doripenem**, lenapenem*, sanfetrimen*, biapenem* y faropenem*
Grupo 3	Actividad frente a SARM	Productos en desarrollo (CS-203 y otros)

*No comercializados en la Unión Europea ni Estados Unidos.
**Comercializado sólo en Japón.

Tabla 2. Características del ertapenem (5-7).

Fórmula molecular	$C_{22}H_{24}N_3NaO_7S$
Peso molecular	497,5 kDa
Fórmula química	1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2 ácido carboxílico, 3-[[5-(3-carboxifenil)amino] carbonil]- 3-pirrolinidil]tio]-6-(1-hidroxietil)-4-metil-7-oxo-, sal monosódica, [4R-[3(3S, 5S), 4 α ,5 β , 6 β R]]
Estructura	
	<p>Figura 1. Estructura del ertapenem.</p> <p>El grupo trans-hidroxietilo es único de los carbapenémicos y estabiliza la molécula frente a las betalactamasas.</p> <p>El radical 1-β-metil evita la hidrólisis por la DHP-1 renal y permite su uso en monoterapia.</p> <p>El grupo benzoato altera la carga eléctrica de la molécula y aumenta la unión a las proteínas plasmáticas, prolongando la semivida.</p>

caciones, como las infecciones urinarias complicadas, y en la profilaxis de la infección en cirugía colorrectal.

ACTIVIDAD ANTIBACTERIANA *IN VITRO* DEL ERTAPENEM

Mecanismo de acción

El ertapenem penetra rápidamente a través de la pared bacteriana e inhibe su síntesis. Su acción antibacteriana es consecuencia de dicha inhibición, que está determinada por su unión a las PBP 1a, 1b, 2, 3, 4 y 5, sobre todo a las PBP

2 y 3. El ertapenem tiene una afinidad por la PBP 2 unas 30 a 40 veces mayor que la cefepima y la ceftriaxona, y comparable a la del imipenem, mientras que su afinidad por la PBP 3 es similar a la de estos tres antibióticos, lo cual se ha comprobado en *Escherichia coli* K-12. No hay una filamentación previa como ocurre con las cefalosporinas de tercera generación, lo que minimiza la liberación de endotoxinas ya que el aumento de la biomasa antes de la lisis bacteriana es menor (11). Todo esto se traduce en una acción bactericida rápida y una escasa liberación de las endotoxinas de las bacterias gramnegativas, con menor re-

percusión negativa en la respuesta del organismo a la acción antibiótica. El efecto bactericida se ve potenciado por la activación de autolisinas endógenas (11-16).

Sobre *Streptococcus pneumoniae* el ertapenem es bactericida, a $2 \times$ CMI para el 90% de la población bacteriana a las 6 horas de estar en contacto, y para el 99,9% a las 24 horas, tanto en cepas sensibles a la penicilina como intermedias y resistentes, e independientemente de su comportamiento frente a las quinolonas y los macrólidos (17). Ante bacterias anaerobias (incluyendo *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*, *Fusobacterium mortiferum*, *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella assaccharolitycus*, *Prevotella bivia* y *Prevotella intermedia*) el ertapenem, de forma similar al imipenem y la piperacilina-tazobactam, muestra un efecto bactericida del 99,9% a $2 \times$ CMI al cabo de 48 horas (18). Frente a *E. coli* el ertapenem tiene una excelente acción bactericida (Fig. 2) (19). En un estudio con cultivos puros y mixtos de *E. coli* y *B. fragilis*, el ertapenem tuvo una actividad similar a la de piperacilina-tazobactam contra *B. fragilis* en ambos tipos de cultivo. En cambio, la actividad del ertapenem frente a *E. coli* solo o en cultivo mixto fue muy superior a la de piperacilina-tazobactam (Tablas 3 y 4) (20).

Los antibióticos betalactámicos tienen un efecto postantibiótico mínimo, pero los carbapenémicos son una excepción. El ertapenem tiene efecto postantibiótico a concentraciones por debajo de la CMI ($0,3 \times$ CMI) frente a *Staphylococcus aureus* (2,9 horas), *S. pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* (6,9 horas), *E. coli* (1 hora) y *Enterobacter cloacae* (5 horas) (21). Este efecto postantibiótico prolongado se traduce en la buena farmacocinética del ertapenem, apoyando el hecho de una sola administración diaria.

Puntos de corte

Los puntos de corte son necesarios para la adecuación de la posología de los antibióticos de acuerdo con sus propiedades farmacológicas. Para el ertapenem, inicialmente y de acuerdo con los datos de farmacocinética, se sugirió como puntos de corte $\leq 2-4$ mg/l para las cepas sensibles y $\geq 8-16$ mg/l para las resistentes, a partir de datos obtenidos con bacterias aerobias (22). Usando discos de 10 μ g, con el método de difusión en agar se propusieron diámetros de 15, 16-17 y 18 mm (23), o de 12, 13-15 y 16 mm (24), para las tres categorías de actividad, resistente, intermedio y sensible, respectivamente.

Es recomendable que las pruebas de sensibilidad por el método de difusión con disco se realicen e interpreten siguiendo los criterios estándar establecidos por el NCCLS

(National Committee for Clinical Laboratory Standards), actualmente denominado CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute). Estos criterios establecen los medios de cultivo a emplear, las condiciones de incubación y los puntos límite de corte adecuados a cada clase de microorganismos. Se han definido las concentraciones críticas para los criterios de actividad antibacteriana del ertapenem según su actividad antibacteriana y su farmacocinética (Tabla 5) (25, 26).

Usando el método del gradiente o *E-test*[®] (AB-Biodisk, Solna, Suecia) con tiras de ertapenem se ha visto una buena correlación con el método de microdilución, así como con los métodos estandarizados de la *British Society for Antimicrobial Chemotherapy* (27, 28).

Actividad sobre cepas patrón

La *American Type Culture Collection* (ATTC) es una colección internacional de cepas patrón usadas como control de calidad en los laboratorios de microbiología. Según los criterios de la ATTC y el CLSI, las CMI del ertapenem para diversas cepas patrón han de estar dentro de unos límites preestablecidos (Tabla 6) (25, 26).

Actividad sobre diversos géneros y especies bacterianas

El ertapenem es activo *in vitro* frente a bacterias grampositivas y gramnegativas, tanto aerobias como anaerobias (Tabla 7) (7, 29, 30). Estudios realizados en España han confirmado el amplio espectro antibacteriano del ertapenem (31). En 3478 bacterias procedentes de diversos países, incluyendo España, el ertapenem fue, junto al imipenem, más activo que la cefepima, la ceftriaxona y la piperacilina-tazobactam. El ertapenem fue más activo que el imipenem frente a enterobacterias y los géneros *Moraxella*, *Neisseria* y *Haemophilus*, con unas CMI₅₀ y CMI₉₀ 2 y 128 veces menores. Resultados similares se han observado al comparar el ertapenem con el meropenem (27).

En un estudio con 70 cepas de bacterias grampositivas y gramnegativas, el ertapenem fue más activo que la ceftriaxona, con unas CMI significativamente menores frente a gramnegativos, excepto *H. influenzae*, mientras que las CMI para todas las bacterias fueron similares a las del imipenem, excepto para *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus* resistente a la metilicina (SARM). Con los tres fármacos se observó un buen efecto postantibiótico en grampositivos, pero menor en gramnegativos (21).

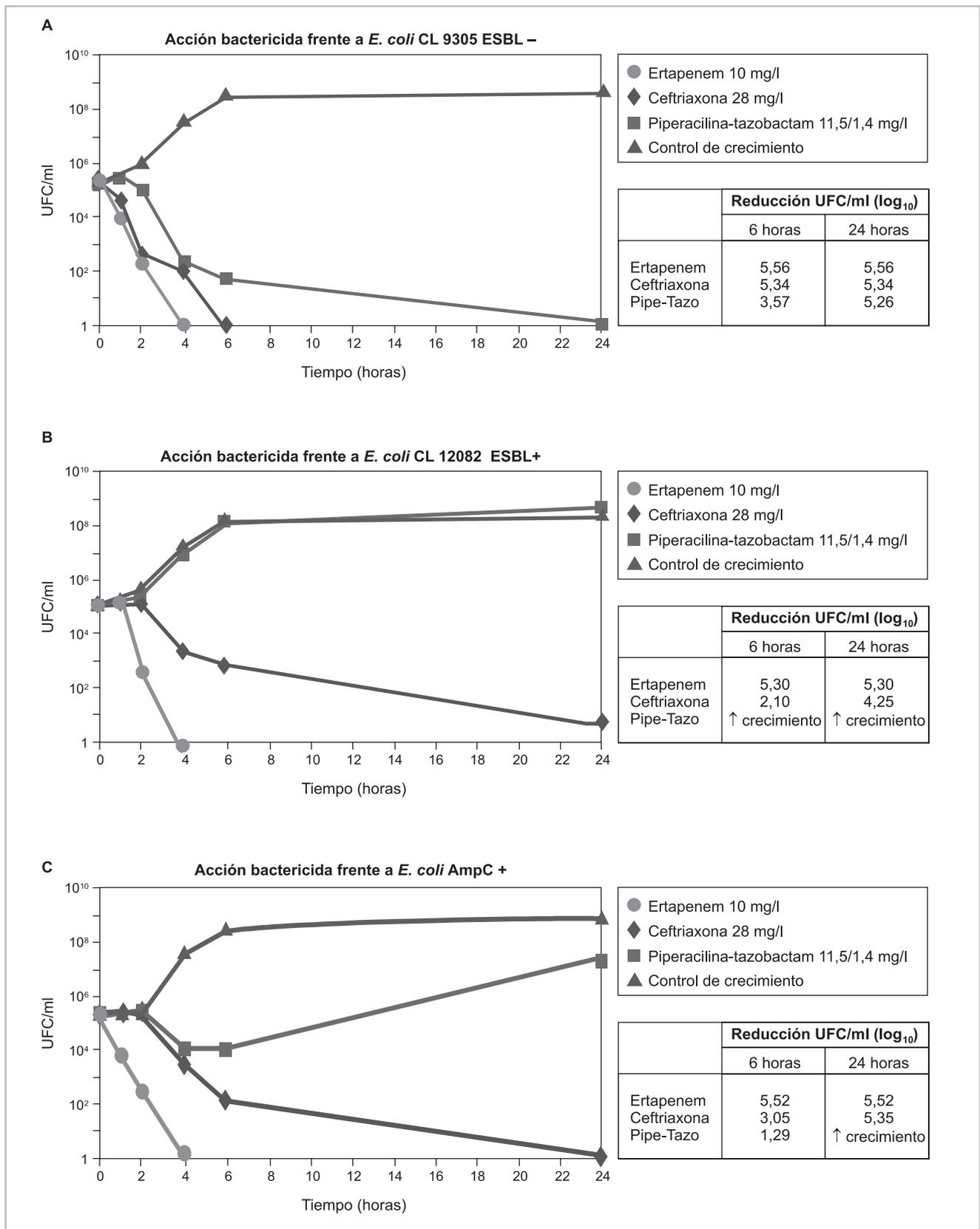


Figura 2. Acción bactericida rápida de ertapenem sobre *E. coli* (19). A: Ertapenem frente a *E. coli* no productor de BLEE. B: Ertapenem frente a *E. coli* productor de BLEE. C: Ertapenem frente a *E. coli* productor de AmpC.

Tabla 3. CMI (mg/l) del ertapenem y la piperacilina-tazobactam frente a *E. coli* (20).

Antibiótico	Inóculo bacteriano (UFC/ml)			
	<i>E. coli</i>		<i>B. fragilis</i>	
	10 ⁵	10 ⁸	10 ⁵	10 ⁸
Ertapenem*	0,016	0,016	0,12	0,12
Piperacilina-tazobactam**	2,0/0,25	8,0/1	0,25/0,03	1/0,12

*Puntos de corte para ertapenem: *E. coli* ≤2,0 mg/l, *B. fragilis* ≤2,0 mg/l.
 **Puntos de corte para piperacilina-tazobactam: *E. coli* ≤16,0/4,0 mg/l, *B. fragilis* ≤32,0/4,0 mg/l.

Tabla 4. Acción bactericida sobre *E. coli* ATCC 25922 y *B. fragilis* ATCC 25285 en cultivos puros o mixtos en las dos primeras horas de exposición (20).

Antibiótico	Acción bactericida (log10 UFC/h/ml)		
	<i>E. coli</i>	<i>B. fragilis</i>	<i>E. coli/B. fragilis</i>
Ertapenem	-1,800	-0,959	-2,045/-1,751
Piperacilina-tazobactam	-0,386	-1,048	-2,045/-1,751

Tabla 5. Criterios para establecer la categoría de actividad de ertapenem frente a diferentes bacterias (puntos de corte) (25, 26).

Microorganismos	Cepas sensibles (CMI mg/l-Ø mm*)		Cepas intermedias (CMI mg/l-Ø mm)		Cepas resistentes (CMI mg/l-Ø mm)	
	≤4	≥19	8	16-18	≥16	≤15
Bacterias anaerobias	≤4	-	8	-	≥16	-
Enterobacterias	≤2	≥19	4	16-18	≥8	≤15
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤2	≥19	4	16-18	≥8	≤15
<i>Haemophilus</i> spp.	≤0,5	≥19	-	-	-	-
<i>Streptococcus</i> spp.**	≤1	≥19	-	-	-	-
<i>S. pneumoniae</i>	≤1	≥19	-	-	-	-

*Diámetros críticos para discos de 10 µg.
 **Incluye *S. pneumoniae*.

Tabla 6. Comportamiento esperado de ertapenem frente a diversas cepas bacterianas patrón usadas como control de calidad (25, 26).

Microorganismo	n° ATCC	Intervalo CMI (mg/l)	Diámetro del halo de inhibición (mm)*
<i>Enterococcus faecalis</i>	29212	4,0-16,0	-
<i>Escherichia coli</i>	25922	0,004-0,016	29-36
<i>Haemophilus influenzae</i>	49766	0,016-0,06	27-33
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	27853	2,0-8,0	13-21
<i>Staphylococcus aureus</i>	29213	0,06-0,25	24-31
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	49619	0,03-0,25	28-35
<i>Bacteroides fragilis</i>	25285	0,06-0,25	-
<i>Bacteroides thetaiotamicron</i>	29741	0,25-1,0	-
<i>Eubacterium lentum</i>	43055	0,5-2,0	-

*Diámetro crítico del halo de inhibición con el método de difusión usando discos de 10 µg.

Tabla 7. Espectro antibacteriano del ertapenem (7, 29, 30).

Grampositivos aerobios y anaerobios facultativos:
<i>Staphylococcus aureus</i> (incluyendo cepas productoras de penicilinas)
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> sensible a la penicilina
<i>Streptococcus pyogenes</i>
Gramnegativos aerobios y anaerobios facultativos:
<i>Escherichia coli</i> (incluyendo cepas productoras de betalactamasas de amplio espectro)
<i>Haemophilus influenzae</i> (incluyendo cepas productoras de betalactamasas)
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>
Género <i>Klebsiella</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
Género <i>Proteus</i>
Género <i>Citrobacter</i>
Género <i>Serratia</i>
Género <i>Enterobacter</i>
<i>Morganella morganii</i>
Anaerobios:
<i>Bacteroides fragilis</i> y otros del género <i>Bacteroides</i>
Género <i>Clostridium</i> (excepto <i>C. difficile</i>)
Género <i>Eubacterium</i>
Género <i>Peptostreptococcus</i>
<i>Porphyromonas asaccharolytica</i>
Género <i>Prevotella</i>
Género <i>Fusobacterium</i>

Frente a 545 aislamientos bacterianos y en comparación con el imipenem, el ertapenem mostró una mayor actividad frente a enterobacterias. Ambos fueron más activos que amoxicilina-ácido clavulánico y ciprofloxacino (22).

En unos mil anaerobios patógenos obtenidos de muestras de infecciones intraabdominales en 17 países de todo el mundo, incluyendo España, el ertapenem demostró una potente actividad *in vitro*. No se observaron variaciones según la procedencia geográfica de las bacterias (Tabla 8) (32). En un estudio español se confirmó la excelente actividad del ertapenem frente a *B. fragilis*, con CMI ≤ 4 mg/l (33). En otro estudio el ertapenem fue activo frente al 98% de las cepas de anaerobios (16). En otros anaerobios menos frecuentes, el ertapenem fue activo en el 98% de las cepas a concentraciones ≤ 4 mg/l (34). La excepción podría ser *C. difficile* (16).

Ertapenem frente a bacterias productoras de infecciones intraabdominales

SMART (*Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends*) es un programa mundial de vigilancia de resistencias bacterianas creado en 2002 para monitorizar las resis-

tencias de los bacilos gramnegativos aislados de infecciones intraabdominales. España es uno de los países participantes, con la colaboración de diversos hospitales: Hospital Ramón y Cajal (Madrid), Hospital Gregorio Marañón (Madrid), Hospital Clínico Lozano Blesa (Zaragoza), Hospital de Basurto (Bilbao), Hospital La Fe (Valencia), Hospital Carlos Haya (Málaga), Hospital de Bellvitge (Barcelona), Hospital Virgen Macarena (Sevilla), Hospital Son Dureta (Palma de Mallorca), Hospital Clínico San Carlos (Madrid), Hospital Vall d'Hebron (Barcelona), Hospital Clínico de Salamanca (Salamanca), Hospital Virgen de las Nieves (Granada) (no participó en 2004) y Hospital Marqués de Valdecilla (Santander) (no participó en 2003).

En el año 2003 intervinieron 74 centros médicos de 23 países y se aislaron 5658 bacilos gramnegativos aerobios y anaerobios facultativos. De ellos, el 84% eran enterobacterias y la más frecuente fue *E. coli* (46%). Un 9% de *E. coli*, un 14% de las cepas del género *Klebsiella* y un 14% del género *Enterobacter* eran productores de betalactamasas de espectro extendido (BLEE). Los carbapenémicos fueron los antimicrobianos más eficaces (35). Un 19% de las cepas eran productoras de betalactamasas inducibles. En la mayoría de las comunidades autónomas el 100% de las cepas eran sensibles al ertapenem, con una sensibilidad total del 99,6%. Hubo un 6% de aislamientos productores de BLEE, sobre todo *E. coli* (61%), género *Klebsiella* (20%) y género *Enterobacter* (8%). El ertapenem también fue activo frente a enterobacterias productoras de BLEE, con una sensibilidad del 97,3% para un punto de corte de ≤ 2 mg/l según los criterios del CLSI (36).

En el año 2004 participaron 81 centros de todo el mundo. Las enterobacterias, y entre ellas *E. coli*, fueron los microorganismos más frecuentes (86% y 48%, respectivamente). Se observó un ligero aumento de las BLEE, con un 10% en *E. coli*, un 17% en el género *Klebsiella* y un 22% en el género *Enterobacter*. Los porcentajes de sensibilidad al ertapenem eran próximos al 100% en casi todos los aislamientos, incluso en los productores de BLEE, cuya sensibilidad estuvo en torno al 95% (37).

Los resultados del SMART 2005 referentes a la sensibilidad de *E. coli* aislado de infecciones intraabdominales indicaron unos porcentajes de productores de BLEE del 1% en Norteamérica, 9% en Latinoamérica, 4% en Europa, 9% en Oriente Medio y África, y 21% en el área Asia/Pacífico. El ertapenem y el imipenem fueron los antibióticos más activos (Tabla 9) (38).

También en el SMART 2005 se evaluó la sensibilidad de las enterobacterias con betalactamasas inducibles aisladas de infecciones intraabdominales complicadas en Euro-

Tabla 8. Actividad del ertapenem sobre bacterias anaerobias (32).

Microorganismo (número de cepas)	CMI (mg/l)		
	Intervalo	50%	90%
Estreptococos anaeróbicos (15)	≤0,015-0,25	0,03	0,25
<i>Bacteroides caccae</i> (27)	0,125-8	0,5	4
<i>Bacteroides distasonis</i> (50)	0,125-4	0,5	2
<i>Bacteroides fragilis</i> (134)	≤0,06-8	0,125	1
<i>Bacteroides ovatus</i> (46)	0,25-4	0,5	1
<i>Bacteroides splanchnicus</i> (9)	0,03-0,06	0,03	
Grupo <i>Bacteroides stercoris</i> - <i>Bacteroides merdae</i> (16)	0,03-1	0,5	1
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> (90)	0,03-2	1	1
<i>Bacteroides uniformis</i> (50)	0,03-2	0,25	1
<i>Bacteroides vulgatus</i> (33)	≤0,015-1	0,125	0,5
<i>Bilophila wadsworthia</i> (51)	≤0,015->32	0,06	>32
<i>Clostridium clostridioforme</i> (53)	0,06-4	1	4
<i>Clostridium innocuum</i> (40)	0,5-4	2	2
<i>Clostridium perfringens</i> (29)	≤0,015-0,125	≤0,015	0,06
<i>Clostridium ramosum</i> (20)	0,25-1	0,5	1
Género <i>Clostridium</i> (36)	≤0,015-4	0,126	2
<i>Eubacterium lentum</i> (41)	0,03-1	0,5	1
Género <i>Eubacterium</i> (54)	≤0,015-1	0,06	1
<i>Fusobacterium mortiferum</i> - <i>F. varium</i> (9)	≤0,015-0,25	0,125	
Género <i>Fusobacterium</i> (17)	≤0,015-0,25	≤0,015	0,03
Género <i>Lactobacillus</i> (18)	0,03->32	0,25	>32
<i>Peptostreptococcus micros</i> (23)	0,03-0,125	0,06	0,06
Género <i>Peptostreptococcus</i> (25)	≤0,015-2	0,06	0,5
Género <i>Porphyromonas</i> (20)	≤0,015-0,06	≤0,015	≤0,015
<i>Prevotella intermedia</i> (13)	≤0,015-0,06	0,03	0,06
Género <i>Prevotella</i> (28)	≤0,015-0,5	0,06	0,5
Miscelánea: bacilos gramnegativos (32)	≤0,015->32	0,125	0,5
Miscelánea: grampositivos (12)	0,06-0,5	0,125	0,5

pa. El ertapenem y el imipenem fueron de nuevo los antibióticos más activos (Tabla 10) (39).

En otro estudio europeo se comparó la actividad del ertapenem con la de otros antibióticos frente a bacterias causantes de infecciones intraabdominales, incluyendo micro-

organismos con diversos tipos de mecanismos de resistencia (BLEE derivadas de TEM y SHV, AmpC, resistencia a ciprofloxacino, resistencia a gentamicina y resistencia a los glucopéptidos). Los resultados fueron favorables al ertapenem (Tabla 11). Asimismo, en cultivos mixtos de *E. coli*-

Tabla 9. *E. coli* de infecciones intraabdominales. Resultados de SMART 2005 (38).

	Norteamérica	Latinoamérica	Europa	Oriente medio, África	Asia/Pacífico
Ertapenem	100	>99	>99	97	90
Imipenem	100	100	>99	100	90
Ceftriaxona	97	89	93	91	68
Ceftazidina	97	90	92	91	68
Cefotaxima	97	91	94	91	71
Cefoxitina	94	95	94	84	77
Cefepima	99	91	94	91	71
Ampicilina-sulbactam	60	43	48	34	36
Piperacilina-tazobactam	96	96	95	88	82
Amikacina	99	98	>99	97	87
Ciprofloxacino	84	75	82	75	56
Levofloxacino	84	77	83	75	58

Tabla 10. Sensibilidad de enterobacterias inducibles en infecciones intraabdominales en Europa. Resultados de SMART 2005 (39).

	Sensibilidad (%)			
	Enterobacterias N=162	Género <i>Citrobacter</i> N=86	<i>Morganella morganii</i> N=43	Género <i>Serratia</i> N=20
Ertapenem	96	99	100	100
Imipenem	98	99	100	100
Ceftriaxona	5	20	70	35
Ceftazidina	59	64	95	90
Cefotaxima	57	61	86	100
Cefoxitina	61	69	88	90
Cefepima	91	98	100	100
Ampicilina-sulbactam	20	48	9	10
Piperacilina-tazobactam	79	84	100	90
Amikacina	98	99	100	100
Ciprofloxacino	90	88	88	95
Levofloxacino	93	94	93	95

B. fragilis, *E. coli*-*B. fragilis*-*Enterococcus faecalis* y *S. aureus*-*Proteus mirabilis* el ertapenem fue más activo que la piperacilina-tazobactam y la ceftriaxona, y fue el único con actividad bactericida en todos los casos (40). Estos resultados apoyan la adecuación del ertapenem como uno de los antibióticos de elección para el tratamiento empírico inicial de las infecciones intraabdominales adquiridas en la comunidad que requieren ingreso hospitalario.

Sinergia con otros antimicrobianos

Hay poca experiencia sobre el comportamiento del ertapenem asociado a otros antimicrobianos. Sería de esperar que los resultados fueran similares a los de los demás betalactámicos. No obstante, se ha estudiado el ertapenem

asociado al ciprofloxacino y la gentamicina por el método de microdilución en series cruzadas frente a cepas de *S. aureus*, estafilococos plasmocoagulasa negativos, *E. coli* y *Klebsiella pneumoniae*, y se ha observado un efecto sinérgico, aditivo o indiferente en el total de los pares antibiótico-bacteria estudiados, pero ningún antagonismo (6). Asimismo, se ha demostrado sinergia del ertapenem con ciprofloxacino y levofloxacino sobre *E. coli* y *E. cloacae* (41). La combinación de ertapenem y linezolid se ha probado en un modelo de infección experimental en conejo por SARM, en el cual se observó un efecto sinérgico a los cuatro días de tratamiento, por lo que esta asociación podría ser útil en las infecciones mixtas en que estuviesen involucrados estos microorganismos (42). Sobre cepas de *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *E. cloacae*, estafilococos coagulasa ne-

Tabla 11. CMI del ertapenem y otros antibióticos frente a diversas bacterias de origen abdominal y mecanismos de resistencia (40).

	CMI (mg/l)			
	Ertapenem	Piperacilina-tazobactam	Ceftriaxona	Ceftazidima
<i>Klebsiella ozaenae</i>	0,06	512	32	128
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0,015	4	0,06	0,12
<i>Proteus mirabilis</i>	0,015	0,5	0,003	0,03
<i>Proteus mirabilis</i> BLEE +	0,015	512	64	16
<i>Klebsiella oxytoca</i>	0,015	8	8	32
<i>Enterobacter cloacae</i>	2	128	512	128
<i>Klebsiella pneumoniae</i> BLEE +	0,03	64	8	64
<i>Escherichia coli</i>	0,015	2	0,06	0,12
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,25	4	2	8
<i>Escherichia coli</i> BLEE +	0,015	2	8	32
<i>Bacteroides fragilis</i>	0,03	0,5	32	0,25
<i>Enterococcus faecalis</i> VanA	16	4	2048	>2048

gativos, *S. aureus* (sensibles o resistentes a la meticilina), *E. faecalis* y *Enterococcus faecium*, el ertapenem asociado a aminoglucósidos demostró un efecto sinérgico o aditivo, y nunca antagonismo (43). Las posibles interacciones del ertapenem con claritromicina, levofloxacino, rifampicina y vancomicina se estudiaron por el método de curvas de letalidad frente a varios fenotipos de *S. pneumoniae* (Pen-S, Pen-I, Pen-R, Eri-R y Multi-R: Pen-Eri-SXT-Ch-R), observándose un notable efecto bactericida sobre todas las cepas probadas, con una reducción del inóculo inicial >99,9% dentro de las primeras 24 horas de exposición (44).

El problema de las BLEE

Las betalactamasas de espectro ampliado (BLEA) y las betalactamasas de espectro extendido (BLEE) constituyen un importante mecanismo de resistencia bacteriana. Son unas enzimas de clase A codificadas por plásmidos que son producidas por gramnegativos, especialmente *K. pneumoniae* y *E. coli*. Las BLEE se deben a mutaciones en los genes de las betalactamasas tradicionales TEM-1, TEM-2 y SHV-1, y desde la primera descubierta en 1986 (TEM-3) se han detectado muchas más (TEM-3 a TEM-139, SHV-2 a SHV-63 y otras de distinto origen). En España eran raras hasta el año 1996 (45), pero han ido aumentando hasta la actualidad, según se desprende de publicaciones sucesivas, hasta alcanzar cifras de un 16,7% en los aislamientos de *K. pneumoniae* en algún hospital (46, 47). Ahora, en más del 90% de nuestros hospitales se detectan este tipo de enzimas. Las comunidades autónomas con una mayor prevalencia son Madrid, Cataluña, Valencia y Andalucía con un 7% a 13%, seguidas de Galicia, País Vasco y Navarra con un 5% a 6%, luego Castilla y León, Castilla-La Mancha y Murcia con un 3% a 4%, y en menor proporción el resto de las comunidades con un 0,5% a 2%. En los últimos años se está complicando el problema de las BLEE, ya que también se están detectando en bacterias procedentes de infecciones adquiridas en la comunidad, sobre todo en cepas de *E. coli* aisladas de muestras de orina y de vesícula biliar (hasta un 21%), y en infecciones por *K. pneumoniae* (48). También se detectan en *E. coli* aisladas de heces de portadores sanos, hasta en un 7,5%, con lo cual la extensión de las BLEE es general (49, 50).

Son bacterias multirresistentes que muchas veces sólo responden a los carbapenémicos. El ertapenem es muy potente frente a estas bacterias productoras de BLEA y BLEE, con una CMI de 0,008-0,12 mg/l. En *E. coli* la actividad del ertapenem se ha asociado a una fuerte unión a las PBP 2 y 3. La CMI del ertapenem aumentó al incrementar el

inóculo hasta 10 veces, pero en ninguna de las condiciones de prueba fue superior a 1 mg/l, cifra que queda dentro de su intervalo de actividad según los puntos de corte establecidos (15).

En los gramnegativos multirresistentes con BLEE de tipo TEM o SHV y betalactamasas AmpC determinadas por plásmidos o cromosómicas, el ertapenem tuvo una CMI₉₀ de 0,5 mg/l, muy inferior a la de diversas cefalosporinas, piperacilina-tazobactam, ciprofloxacino y gentamicina (51). En cepas de *E. coli* y *K. pneumoniae* productoras de BLEE aisladas en España, el ertapenem fue tan activo como el imipenem y el meropenem, y superior a otros antimicrobianos (52).

El ertapenem es hidrolizado por las carbapenemasas, tema que comentaremos más adelante.

FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINÁMICA

Propiedades farmacocinéticas

Las propiedades farmacocinéticas del ertapenem fueron determinadas inicialmente en ratones, comparándolas con ceftriaxona, y se halló un perfil muy favorable (4). Luego se ensayó en primates y en los primeros casos humanos, viéndose que la capacidad del ertapenem de persistir en el plasma sanguíneo era superior a la del imipenem y similar a la de ceftriaxona, así como la estabilidad a la hidrólisis por la deshidropeptidasa I renal, y la posibilidad de administración una vez al día (53). A continuación se estudió en humanos usando dosis única y dosis múltiples de hasta 3 g en voluntarios sanos jóvenes de ambos sexos. Las concentraciones plasmáticas y urinarias se analizaron con cromatografía de alta resolución en fase líquida (54). El ertapenem, al final de una infusión intravenosa de 1 g en 30 minutos, se une en un 92% a 95% a las proteínas plasmáticas, dependiendo de su concentración plasmática. Esta unión es con la albúmina, pero probablemente también con otras proteínas (55). El ABC_{0-∞} del ertapenem no ligado a las proteínas plasmáticas es casi proporcional a la dosis en el intervalo de 0,5 a 2 g. Al final de una infusión de 1 g por vía intravenosa durante 30 minutos, la concentración media plasmática osciló entre ~145 y 175 mg/l, entre ~30 y 34 mg/l a las 6 horas, y entre ~9 y 11 mg/l a las 12 horas. La t_{1/2} media en plasma osciló de 3,8 a 4,4 horas. Un 80% del aclaramiento plasmático (Cl_p) es por vía renal, la mitad sin cambios y la otra mitad en forma inactiva, y un 10% es eliminado por las heces. El ertapenem no se acumula tras múltiples dosis únicas diarias. No hay diferencias en la farmacocinética ni la farmacodinámica entre hombres y mujeres (Tabla 12) (54).

Tabla 12. Farmacocinética del ertapenem después de la administración intravenosa de 1 g a voluntarios jóvenes sanos (54).

Parámetro	Valor
C_{\max} (mg/l)	154,9 ± 2,0
C_{12} (mg/l)	9,3 ± 2,8
C_{24} (mg/l)	1,2 ± 0,6
C_{\max} (mg/l), fármaco libre	12,9 ± 3,2
$t_{1/2\beta}$ (h)	3,8
ABC _{0-∞} fármaco total (mg/h/l)	572,1 ± 68,6
ABC _{0-∞} fármaco libre (mg/h/l)	33,2 ± 5,5
Vd en estado de equilibrio (l)	8,2 ± 1,5
Cl _p (ml/min)	29,5 ± 3,4
Cl _R (ml/min)	12,9 ± 4,3
Cl no renal (ml/min)	16,1 ± 5,4

Distribución en órganos y tejidos

La concentración del ertapenem en el líquido intersticial es buena, alcanza los 24 mg/l a las 4 horas de una dosis intravenosa única de 1 g durante 3 días, y se mantiene >20 mg/l durante 12 horas (56). Estas concentraciones superan los 4 mg/l durante todo el intervalo de la dosis, concentración a la cual el 90% de los patógenos son eliminados. El ABC_{0-24h} del cociente entre la concentración en la ampolla cutánea y en el plasma es del 61% (Fig. 3) (57).

Las concentraciones en la leche materna se determinaron en un ensayo con mujeres que sufrían infección pélvica, y se estableció en 0,38 mg/l antes de las 24 horas de la última dosis (58).

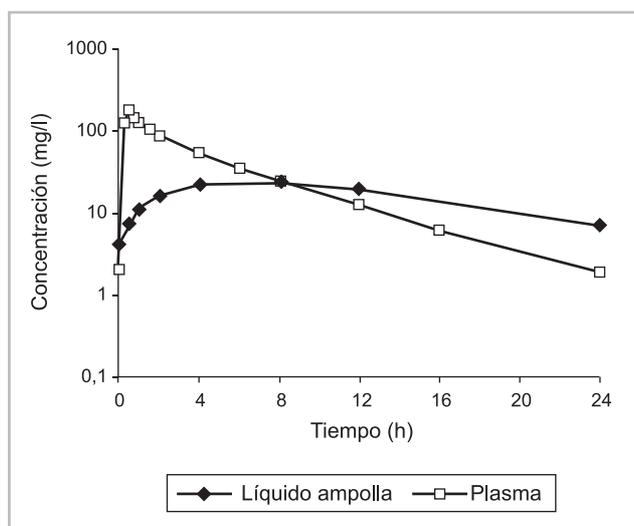


Figura 3. Perfil de la concentración media de ertapenem en plasma y ampolla cutánea al tercer día de administración de 1 g diario, por vía intravenosa, en sujetos sanos (57).

La penetración del ertapenem en el espacio intersticial, útil para el tratamiento de las infecciones de la piel y los tejidos blandos, se ha estudiado en seis voluntarios sanos, hombres y mujeres de 23 a 37 años de edad, que recibieron 1 g de ertapenem por vía intravenosa. La C_{\max} plasmática de ertapenem fue de 103,3 ± 263 mg/l, con una $t_{1/2}$ de 3,8 ± 0,6 horas y un ABC_{0-∞} de 359,7 ± 66,5 mg/h/l. Las concentraciones pico medias en el espacio intersticial del músculo esquelético y el tejido adiposo subcutáneo fueron más bajas, 6,7 ± 4,1 mg/l y 4,0 ± 1,6 mg/l, respectivamente, lo que está de acuerdo con la alta unión a las proteínas plasmáticas del ertapenem. Los valores del ABC_{0-∞} tanto para el músculo como para el tejido adiposo también fueron menores, 39,7 ± 24,8 mg/h/l y 18,6 ± 4,6 mg/h/l. No obstante, las concentraciones libres del ertapenem en ambos tejidos, subcutáneo y músculo, excedieron los valores de la CMI₉₀ para la mayoría de los patógenos involucrados en las infecciones de la piel y los tejidos blandos, 7 y 10 horas respectivamente, después de la dosis, lo que apoya su eficacia en el tratamiento de este tipo de infecciones (59).

En un estudio reciente se han investigado las concentraciones de ertapenem en los tejidos intraabdominales en enfermos que recibieron 1 g, por vía intravenosa, como profilaxis antes de una intervención quirúrgica. Las muestras de tejido se tomaron después de la resección de parte de los órganos, y al mismo tiempo se obtuvieron muestras de plasma. La media y la desviación estándar de la concentración en diferentes tejidos fueron 16,0 ± 8,8 mg/kg en la vesícula biliar, 12,1 ± 5,3 mg/kg en el colon, 7,0 ± 5,7 mg/kg en el intestino delgado, 4,5 ± 2,3 mg/kg en el hígado y 3,4 ± 2,9 mg/kg en el páncreas. La media del cociente tejido/plasma fue 0,19 en el colon, 0,17 en el intestino delgado, 0,17 en la vesícula biliar, 0,088 en el hígado y 0,095 en el páncreas. Estos resultados reiteran la idoneidad del ertapenem para el tratamiento de las infecciones intraabdominales (60).

La larga semivida del ertapenem, de aproximadamente cuatro horas, junto con su unión a las proteínas plasmáticas, permiten su administración en dosis única diaria, en comparación con las dosis múltiples de otros carbapenémicos como el imipenem y el meropenem. En Estados Unidos, pero no en Europa, está disponible la formulación para vía intramuscular, con una biodisponibilidad del 90% (61).

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

En los estudios iniciales en humanos se vio que en los casos de insuficiencia renal el ABC aumenta 1,5 veces con

tasas de Cl_R entre 60 y 90 ml/min/1,73 m², 2,3 veces con Cl_R entre 31 y 59 ml/min/1,73 m², 4,4 veces con Cl_R entre 5 y 30 ml/min/1,73 m², y 7,6 veces con $Cl_R < 5$ ml/min/1,73 m² (54). Posteriormente se ha publicado un estudio con la dosis de 1 g administrado por vía intravenosa durante 30 minutos a enfermos con insuficiencia renal moderada, media, grave o terminal que necesitaban hemodiálisis. La farmacocinética del ertapenem se comparó con un grupo histórico control de sujetos sanos jóvenes y ancianos. La concentración del $ABC_{0-\infty}$ aumentó un 7% en la insuficiencia renal leve, un 53% en la moderada, un 158% en la grave y un 192% en la terminal. La $t_{1/2}$ fue de 4,5 horas en el grupo histórico control y de 4,4, 6,1, 10,6 y 14,1 horas en los casos con insuficiencia renal leve, moderada, grave y terminal, respectivamente. La hemodiálisis aclaró aproximadamente el 30% de la dosis. Según estos datos, la dosis recomendada en la insuficiencia renal leve o moderada no debe variar (1 g/día), pero hay que reducirla a 0,5 g/día en la grave y en la terminal. Si la administración se realiza seis horas antes de la hemodiálisis, se debe dar una dosis suplementaria de 150 mg posdiálisis (62).

Insuficiencia hepática

En los pacientes con insuficiencia hepática no es necesario ajustar las dosis porque no se esperan alteraciones farmacocinéticas debido al poco metabolismo hepático del ertapenem (10).

Ancianos sanos

En un estudio sobre la farmacocinética del ertapenem en personas sanas mayores de 65 años, después de una dosis intravenosa de 1 g/día durante siete días el ABC total y libre fue un 39% y un 71%, respectivamente, mayor que en adultos jóvenes, hecho relacionado con el menor aclaramiento renal del antibiótico (63). No obstante, no es necesario ajustar la dosis si no hay insuficiencia renal avanzada. En un metaanálisis de estudios con un total de 3390 pacientes de edad avanzada con diversos tipos de infecciones bacterianas, el ertapenem (1 g/día) fue tan seguro y bien tolerado como la piperacilina-tazobactam (3,375 g/6 h) y la ceftriaxona (1 g/día) (64).

Adolescentes y niños

En los pacientes de 13 a 17 años de edad el perfil farmacocinético del ertapenem con una dosis de 1 g, o de 20 mg/kg hasta un máximo de 1 g, es similar al de los adultos.

En los niños de 3 meses a 12 años de edad, el perfil farmacocinético de una dosis única de 15 mg/kg es comparable al de la dosis de 1 g en los adultos, pero la depuración renal es unas dos veces mayor que en éstos (10). La media de las concentraciones plasmáticas de ertapenem en los enfermos pediátricos de 3 a 23 meses de edad con dosis de 15 mg/kg una vez al día, en infusión intravenosa durante 30 minutos, es de 103,8 mg/l a los 30 minutos, 57,3 mg/l a la hora, 13,5 mg/l a las 6 horas y 2,5 mg/l a las 12 horas. El volumen de distribución (V_d) del ertapenem en los niños de 3 meses a 12 años es aproximadamente de 0,2 l/kg (65).

Lactancia

En cinco mujeres lactantes se determinó la concentración de ertapenem en la leche en momentos aleatorios del día durante cinco días consecutivos después de la última dosis de 1 g. La concentración en la leche el último día de la terapia (5-14 días posparto) fue <0,38 mg/l en las cinco mujeres (65).

Obesidad

Uno de los factores que pueden afectar la biodisponibilidad y la farmacodinamia del ertapenem es la obesidad. Se realizó un estudio en 30 voluntarios sanos con tres tipos de índice de masa corporal (IMC): peso normal (IMC 18,5 a 24,9 kg/m²), obesidad clase I-II (IMC 30 a 39,9 kg/m²) y obesidad clase III (IMC = 40 kg/m²). Se les administró una dosis de 1 g de ertapenem y se determinaron las concentraciones plasmáticas durante 24 horas. Los datos farmacocinéticos se analizaron por medio de simulación para determinar la probabilidad de conseguir la exposición de patógenos al fármaco libre durante el tiempo en que la concentración permanece por encima de la CMI ($T > CMI$) del 20% y 40% para bacteriostasis y acción bactericida máxima, respectivamente. Los valores del $ABC_{0-\infty}$ fueron significativamente más altos en los sujetos con peso normal, mientras que el volumen total en el compartimento central fue más alto en los obesos de clase III ($p \leq 0,05$). Conseguir el propósito bacteriostático de ($T > CMI$ 20%) con probabilidad del 90% se alcanzó con $CMI \leq 0,5$ mg/l en los sujetos con peso normal, pero en los obesos de clase I-II este propósito sólo se alcanzó con $CMI \leq 0,25$ mg/l. En ninguno de los sujetos de las distintas clases de obesidad se consiguió actividad bactericida máxima ($T > CMI$ 40%), con un 90% de probabilidad (66).

Forma farmacéutica, posología y administración

El ertapenem se presenta en forma de sal sódica, como polvo débilmente cristalizado, blanquecino, hidrosκόpico y liofilizado. Es soluble en agua y en solución salina al 0,9%, e insoluble en etanol. En España sólo está aprobada la presentación para administración intravenosa en perfusión. Cada vial contiene 1,046 g de ertapenem sódico, equivalente a 1 g de ertapenem.

La dosis normal para adultos y adolescentes (13 a 17 años) es de 1 g por vía intravenosa cada 24 horas. Una vez reconstituido el antibiótico en 10 ml de agua para inyección o solución salina al 0,9%, se debe pasar a 50 ml de solución salina al 0,9% para infundir durante 30 minutos. En la perfusión no debe mezclarse con otros medicamentos y es incompatible con soluciones de glucosa. Una vez que el ertapenem ha sido reconstituido se puede mantener a temperatura ambiente hasta seis horas, y refrigerado (5 °C) hasta 24 horas. Las pautas de administración para adultos con función renal y peso corporal normales se indican en la Tabla 13 (10).

En los niños de 3 a 12 años, la dosis de ertapenem es de 15 mg/kg por vía intravenosa, administrados dos veces al día, sin superar una dosis total de 1 g/día. No se recomienda administrar ertapenem a niños menores de 3 meses de edad, ya que no hay datos disponibles (10).

En los enfermos con insuficiencia renal grave o terminal hay que reducir la dosis a 0,5 g al día. Si la administración se realiza seis horas antes de la hemodiálisis se debe dar una dosis suplementaria de 150 mg posdiálisis (10).

EFICACIA TERAPÉUTICA

En un metaanálisis de los datos de 2209 pacientes con infección intraabdominal complicada, infección pélvica aguda, neumonía adquirida en la comunidad y otras infec-

ciones, el ertapenem (1 g/día) fue tan eficaz como la ceftriaxona (1 g/día) y la piperacilina-tazobactam (3,375 g/6 h) (67). En 497 pacientes con infecciones complicadas producidas por enterobacterias, el ertapenem (1 g/día) tuvo una actividad similar a la de la piperacilina-tazobactam (3,375 g/6 h) y la ceftriaxona (1 g/día) (68).

Infección intraabdominal

En la elección del tratamiento antibiótico empírico inicial de una infección intraabdominal han de tenerse en cuenta las posibles bacterias implicadas y su sensibilidad, la farmacocinética del antibiótico y los factores dependientes del paciente que pudieran influir en la evolución y en la respuesta a la antibioticoterapia. Las infecciones intraabdominales son de naturaleza polibacteriana y requieren un tratamiento con un amplio espectro de actividad frente a grampositivos y gramnegativos aerobios y anaerobios. El ertapenem posee este espectro antibacteriano y sus concentraciones en los tejidos intraabdominales después de la administración de 1 g son adecuadas para el tratamiento de este tipo de infecciones (60).

El ertapenem es uno de los antibióticos recomendados en un documento de consenso sobre las pautas de tratamiento antibiótico empírico de las infecciones intraabdominales, redactado en el año 2005 por expertos de varias sociedades médicas españolas (Asociación Española de Cirujanos, Sociedad Española de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias, Sociedad Española de Medicina Interna, Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias, y Sociedad Española de Quimioterapia). En concreto, se recomienda el ertapenem a la dosis de 1 g/día por vía intravenosa para el tratamiento de las infecciones intraabdominales comunitarias leves o moderadas en el paciente inmunocompetente y que no ha recibido antibióticos de amplio espectro durante más de 72 horas antes del inicio de la peritonitis, tenga o no factores de riesgo como edad superior a 65 años, presencia de otras enfermedades, desnutrición o infección de más de 24 horas de evolución. El ertapenem también se recomienda para el tratamiento de las infecciones mixtas (69).

El análisis de la seguridad y la eficacia del ertapenem en las infecciones intraabdominales moderadas o graves se ha realizado en cuatro ensayos clínicos, prospectivos y aleatorizados, dos de ellos a doble ciego.

En 110 pacientes adultos con infección intraabdominal complicada, el ertapenem (1 g/día) fue tan eficaz como 2 g/día de ceftriaxona más 500 mg/8 h de metronidazol, un tratamiento empírico habitual. Si la evolución era buena después de al menos tres días de tratamiento con una u otra

Tabla 13. Pautas de administración del ertapenem para adultos con función renal y peso corporal normales (10).

Tipo de infección	Dosis diaria (i.v.)	Duración recomendada
Infección intraabdominal complicada	1 g	5-14 días
Infección complicada de la piel y los tejidos blandos	1 g	7-14 días
Neumonía adquirida en la comunidad	1 g	10-14 días
Infección pélvica aguda (endometritis, aborto séptico e infección posquirúrgica)	1 g	3-10 días

opción, podía cambiarse a ciprofloxacino y metronidazol. Se definió como índice de eficacia la desaparición clínica y microbiológica de la infección sin requerir tratamiento antibiótico adicional a las 4-6 semanas de terminar el tratamiento. La valoración clínica y bacteriológica con ertapenem fue muy favorable, con un índice de eficacia del 84% frente a un 85% con ceftriaxona más metronidazol. El ertapenem fue bien tolerado, con un perfil de seguridad similar al de la asociación de comparación (70).

En un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado se compararon el ertapenem (1 g/día) y la piperacilina-tazobactam (3,375 g/6 h) en 633 pacientes con infecciones intraabdominales complicadas. La eficacia de ambos tratamientos fue similar (Fig. 4), así como la tolerabilidad y la seguridad. Estos resultados confirman al ertapenem como una alternativa a los antibióticos con múltiples dosis diarias o asociados para el tratamiento empírico de las infecciones intraabdominales (71). La comparación de ambos antibióticos se realizó también en 113 pacientes con peritonitis generalizada, y el porcentaje de curaciones fue mayor con ertapenem, sin que tuviese importancia el aislamiento o no de enterococcus en las muestras intraabdominales (72).

Los OASIS (*Optimizing Intra-Abdominal Surgery with Invanz™ Study*) 1 y 2 son dos estudios internacionales multicéntricos y aleatorizados en los cuales el ertapenem se comparó con otras opciones antibióticas para el tratamiento de pacientes con infecciones intraabdominales adquiridas en la comunidad que precisaban cirugía. En ambos estudios se evaluaron los resultados dos semanas después de

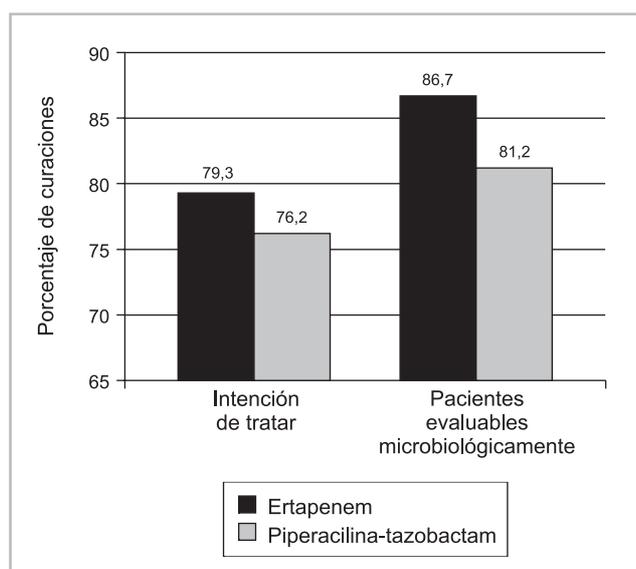


Figura 4. Ertapenem y piperacilina-tazobactam en el tratamiento de las infecciones intraabdominales complicadas (71).

completar un tratamiento de 4 a 14 días. La mayoría de las infecciones estaban producidas por *E. coli*.

En el OASIS-1, el ertapenem (1 g/día) se comparó con la asociación piperacilina-tazobactam (3,375 g/6 h o 4,5 g/8 h) en 370 pacientes. El ertapenem fue tan eficaz como la piperacilina-tazobactam, con unos porcentajes similares de respuesta clínica favorable (90% y 94%, respectivamente) (73) y de respuesta microbiológica (74). La diarrea fue el efecto adverso más frecuente con ambos tratamientos, cuya seguridad fue similar (75).

En el OASIS-2, 450 pacientes recibieron ertapenem (1 g/día) o ceftriaxona (2 g/día) más metronidazol (30 mg/kg/día en dos o cuatro administraciones diarias). También en este estudio los porcentajes de respuesta clínica favorable (96,6% y 96,7%, respectivamente) (76) y de respuesta microbiológica (77) fueron parecidos con ertapenem y ceftriaxona/metronidazol. Los efectos adversos más frecuentes en ambos grupos fueron de tipo gastrointestinal (78).

Los estudios OASIS demuestran que la eficacia del ertapenem con una sola dosis diaria es comparable a la de tratamientos que requieren varias administraciones al día. Por otra parte, el análisis de los datos de los dos OASIS mostró que el ertapenem superaba a los otros dos tratamientos en cuanto al grado de satisfacción de los médicos con la seguridad, la tolerabilidad y la eficacia (79).

Infecciones pélvicas (obstétrico-ginecológicas)

Las bacterias aisladas con mayor frecuencia en las infecciones pélvicas agudas son las enterobacterias y el género *Peptostreptococcus*. El ertapenem ha demostrado una excelente actividad *in vitro* frente a bacterias aerobias y anaerobias aisladas de pacientes con infección pélvica aguda. Los resultados con ertapenem fueron muy superiores a los obtenidos con otros antibióticos (Tabla 14). El 100% de las enterobacterias y el 99,8% de los peptostreptococos fueron sensibles al ertapenem (80).

En un estudio multicéntrico, aleatorizado y a doble ciego, 412 mujeres con infecciones pélvicas agudas (infecciones obstétricas posparto o postoperatorias) recibieron ertapenem (1 g/día) o piperacilina-tazobactam (3,375 g/6 h) durante una media de cuatro días. Los porcentajes de curación fueron del 93,9% y el 91,5%, respectivamente, y los de respuesta microbiológica fueron del 93,7% y el 93,8%, respectivamente. La seguridad y la tolerabilidad también fueron similares (58).

El ertapenem ofrece una serie de ventajas en las infecciones intraabdominales y en las pélvicas en comparación

Tabla 14. Superioridad *in vitro* del ertapenem frente a bacterias implicadas en infecciones pélvicas agudas (80).

En bacterias aerobias, el ertapenem fue más activo que:

Ceftriaxona
Amoxicilina-ácido clavulánico
Ciprofloxacino
Piperacilina-tazobactam

En bacterias anaerobias, el ertapenem fue más activo que:

Piperacilina-tazobactam
Cefoxitina
Ceftriaxona
Cloranfenicol
Ticarcilina-ácido clavulánico
Ampicilina-sulbactam
Clindamicina
Metronidazol

con otros regímenes terapéuticos (Tabla 15) (2, 11, 27, 71, 81-87).

Neumonía adquirida en la comunidad

El ertapenem es muy activo frente a *S. pneumoniae* y *H. influenzae*, bacterias causantes de más del 50% de los casos de neumonía adquirida en la comunidad. En un estudio internacional se evaluó la actividad *in vitro* del ertapenem, la ceftriaxona, la cefepima, el ciprofloxacino y la amoxicilina-ácido clavulánico frente a 381 bacterias aisladas de pacientes con neumonía adquirida en la comunidad o una exacerbación de una bronquitis crónica. Para el 98,4% de los aislamientos la CMI del ertapenem fue ≤ 2 mg/l, y para el 97,4% fue ≤ 1 mg/l. Frente a *Enterobacteriaceae*, *Moraxella catarrhalis* y *S. aureus* sensible a la meticilina, el ertapenem fue el antibiótico más potente. Todas las cepas de *H. influenzae* y *H. parainfluenzae* fueron sensibles al ertapenem. Los cuatro aislamientos de SARM, causa poco frecuente de neumonía, fueron resistentes al ertapenem (88). En éste y otros estudios, el ertapenem ha demostrado ser muy activo frente a *S. pneumoniae*, incluso en cepas resistentes a otros antibióticos (17, 89). También es activo frente a *K. pneumoniae*, incluso frente a cepas resistentes (90), así como frente a anaerobios aislados de infecciones respiratorias (91). El espectro antibacteriano del ertapenem es muy adecuado para el tratamiento de las neumonías adquiridas en la comunidad, por su acción sobre *S. pneumoniae* (sensible o resistente a la penicilina), *H. influenzae*, *S. aureus* (sensible a la penicilina), bacilos gramnegativos (productores o no de BLEE) y anaerobios; estos últimos, junto con los bacilos gramnegativos, se aíslan con frecuencia en las neumonías por aspiración de los ancianos.

En un estudio multicéntrico, aleatorizado y doble ciego, 502 pacientes hospitalizados con neumonía adquirida en la comunidad recibieron ertapenem (1 g/día) o ceftriaxona (1 g/día) durante al menos tres días. A continuación podía cambiarse a un tratamiento por vía oral con amoxicilina-ácido clavulánico. Hubo respuesta clínica favorable en el 92,3% de los tratados con ertapenem y en el 91% de los que recibieron ceftriaxona. Ambos fármacos fueron bien tolerados y los efectos adversos más frecuentes fueron diarrea y náuseas (92).

El paso desde ertapenem a un tratamiento por vía oral se investigó también en otro estudio multicéntrico, aleatorizado y doble ciego, en 364 pacientes con neumonía adquirida en la comunidad. Después de un mínimo de tres días de tratamiento con ertapenem o ceftriaxona, los pacientes podían recibir amoxicilina-ácido clavulánico du-

Tabla 15. Datos comparados de diversos antibióticos usados en las infecciones intraabdominales y pélvico-ginecológicas adquiridas en la comunidad (2, 11, 27, 71, 81-87).

Antibiótico	Actividad
Amoxicilina-ácido clavulánico	Cepas resistentes de <i>E. coli</i> y otras enterobacterias. Varias dosis al día.
Ceftriaxona	Actividad limitada sobre anaerobios. Requiere terapia combinada. Inactiva frente a las bacterias productoras de BLEE. Riesgo de selección de BLEE y AmpC. Una dosis al día.
Fluoroquinolonas	Actividad limitada sobre anaerobios. Aumento de resistencia entre los bacilos gramnegativos. Posibilidad de inducir bacterias multirresistentes. Varias dosis al día.
Piperacilina-tazobactam	Actividad sobre aerobios, anaerobios y <i>Pseudomonas</i> . Reserva para infecciones secundarias y nosocomiales. Varias dosis al día.
Aminoglucósidos	Bajo perfil farmacodinámico. Sin actividad sobre anaerobios. Requiere asociación. Nefrotoxicidad y ototoxicidad.
Ertapenem	Actividad sobre aerobios y anaerobios. Tan eficaz como ceftriaxona/metronidazol y piperacilina-tazobactam. Una dosis al día. Actividad sobre bacterias productoras de BLEE y AmpC.

rante 10 a 40 días. Se observó mejoría clínica en el 94,7% de los pacientes tratados con ertapenem y en el 95,8% de los tratados con ceftriaxona. La tolerabilidad y la seguridad fueron parecidas en ambos grupos (93). El ertapenem también fue eficaz en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica y neumonía grave que participaron en estos dos estudios (94). El análisis conjunto de los datos de ambos estudios confirmó que el ertapenem es muy eficaz en el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad (95).

En otros estudios se ha confirmado la eficacia del ertapenem, como en uno de diseño abierto, con 64 pacientes con neumonía adquirida en la comunidad, en los que la administración de 1 g/día de ertapenem durante un mínimo de cinco días fue un tratamiento eficaz, seguro y bien tolerado (96).

Este tipo de enfermos con frecuencia han recibido antibióticos con anterioridad, lo que determina un riesgo de que aumenten las resistencias bacterianas.

Infecciones del pie del diabético

El ertapenem alcanza concentraciones superiores a la CMI_{90} en el músculo y el tejido subcutáneo (59). Se ha comparado favorablemente con piperacilina-tazobactam en el tratamiento de las infecciones de la piel y las estructuras cutáneas (97, 98). SIDESTEP fue un estudio multicéntrico, aleatorizado y doble ciego en infecciones del pie del diabético comparando la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad del ertapenem y la piperacilina-tazobactam. Se incluyeron 586 pacientes diabéticos con una infección moderada o grave del pie que requería tratamiento antibiótico intravenoso. Los participantes recibieron 1 g/día de ertapenem ($n=295$) o 3,375 g/6 h de piperacilina-tazobactam ($n=291$) durante un mínimo de cinco días, después de los cuales podía cambiarse el tratamiento a amoxicilina-ácido clavulánico (875/125 mg/12 h) durante 23 días. Los porcentajes de respuesta clínica (Fig. 5), respuesta microbiológica favorable y efectos adversos fueron similares con ambos tratamientos. En dos terceras partes de los pacientes pudo pasarse a la vía oral (99).

En la guía de 2004 de la *Infectious Disease Society of America* (IDSA) para el diagnóstico y el tratamiento de las infecciones del pie del diabético se recomienda el ertapenem para el tratamiento inicial empírico de la infección de gravedad moderada. La nueva edición se espera para otoño de 2008 (100). La misma recomendación se recoge en el documento de consenso sobre el tratamiento antimicrobiano de las infecciones en el pie del diabético de la Asociación Española de Cirujanos, la Sociedad Española

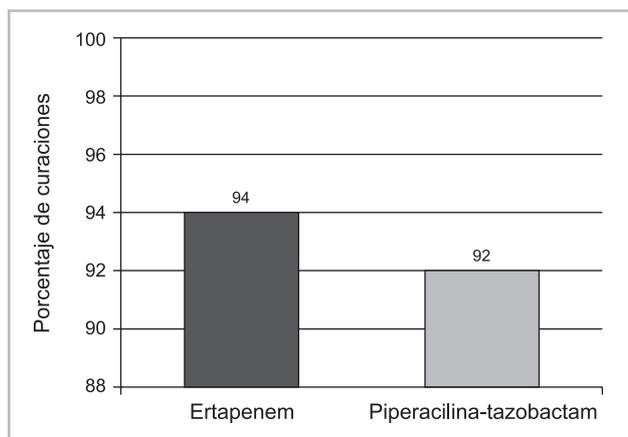


Figura 5. Resultados del estudio SIDESTEP (99).

de Angiología y Cirugía Vasculat, la Sociedad Española de Medicina Interna y la Sociedad Española de Quimioterapia (101).

No se ha establecido la eficacia del ertapenem en el tratamiento de las infecciones del pie del diabético cuando hay osteomielitis concomitante.

Uso en poblaciones especiales

Pediatría

En un estudio abierto y aleatorizado con 105 pacientes pediátricos con infecciones intraabdominales complicadas o infecciones pélvicas agudas, se administró ertapenem (15 mg/kg dos veces al día en los pacientes de 3 meses a 12 años; 1 g/día en los de 13 a 17 años) o ticarcilina-ácido clavulánico (50 mg/kg/4-6 h) durante una mediana de seis días. El ertapenem (91% de buena respuesta) fue más eficaz que la ticarcilina-ácido clavulánico (83% de respuesta) (Fig. 6), siendo ambos tratamientos bien tolerados (102).

Asimismo, en otro estudio con 403 pacientes pediátricos con diversos tipos de infecciones bacterianas, incluyendo neumonía adquirida en la comunidad, el ertapenem se comparó favorablemente con la ceftriaxona (103).

Pacientes ancianos

El ertapenem es adecuado para el tratamiento de las infecciones adquiridas en la comunidad en pacientes ancianos. Se agruparon los datos de 351 pacientes de 65 o más años participantes en dos estudios aleatorizados y doble ciego en los que se comparó ertapenem y ceftriaxona (1 g/día) en el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad. Los pacientes recibieron ertapenem o ceftriaxona du-

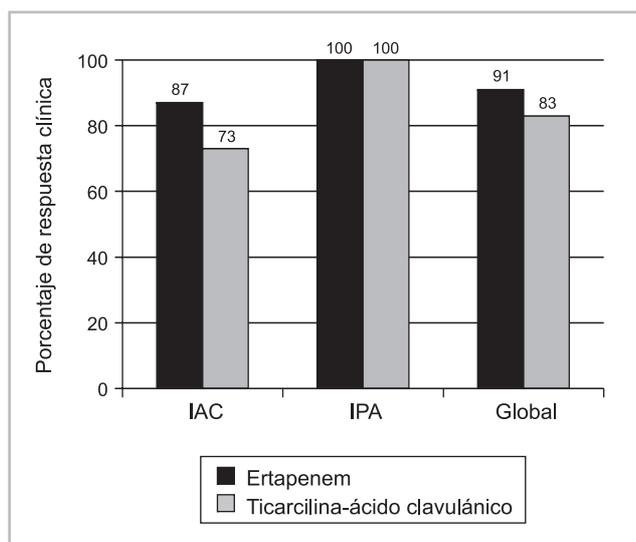


Figura 6. Ertapenem frente a ticarcilina-ácido clavulánico en pediatría (102).

rante al menos tres días y luego podían ser tratados con amoxicilina-ácido clavulánico por vía oral. La eficacia y la seguridad del ertapenem en los pacientes de edad avanzada fueron similares a las de la ceftriaxona, con unos índices de curación y erradicación bacteriana superiores al 90% con ambos antibióticos (104). La ventaja del ertapenem en este tipo de infecciones es su mayor actividad sobre bacterias anaerobias, con frecuencia involucradas en ellas.

Pacientes diabéticos

En siete estudios clínicos aleatorizados y doble ciego en los que se comparó la eficacia del ertapenem (1 g/día), la piperacilina-tazobactam (3,375 g/6 h) y la ceftriaxona (1 g/día) se incluyeron 493 pacientes con diabetes *mellitus* que sufrían infecciones intraabdominales, infecciones pélvicas agudas, neumonía adquirida en la comunidad, infecciones complicadas de vías urinarias o infecciones de piel y estructuras cutáneas. El ertapenem fue tan eficaz como los otros dos tratamientos en todas las infecciones (105).

PERFIL DE SEGURIDAD Y TOLERABILIDAD

El número total de pacientes tratados con ertapenem en los estudios clínicos fue superior a 2200, de los cuales más de 2150 recibieron una dosis de 1 g de ertapenem, y posteriormente se han evaluado más de 5000 pacientes. Las reacciones observadas son moderadas y semejantes a las de otros antibióticos betalactámicos. Los efectos adversos más frecuentes comunicados durante la terapia y tras un se-

guimiento de 14 días después de cesar el tratamiento fueron diarrea (4,8%), complicación en la vena utilizada para la perfusión (4,5%) y náuseas (2,8%).

Hubo que interrumpir el tratamiento como consecuencia de reacciones adversas en un 1,3% de los pacientes.

Para los pacientes que recibieron sólo ertapenem, las anomalías de laboratorio que se comunicaron con mayor frecuencia y sus respectivos índices de incidencia durante la terapia y tras un seguimiento de 14 días después de interrumpirla fueron aumentos de ALT (4,6%), AST (4,6%), fosfatasa alcalina (3,8%) y plaquetas (3,0%) (10).

En 3670 pacientes con infecciones mixtas adquiridas en la comunidad, el ertapenem (1 g/día) fue tan seguro y bien tolerado como la piperacilina-tazobactam (3,375 g/6 h) y la ceftriaxona (1 g/día). Las reacciones adversas más frecuentes en todos los grupos fueron de tipo gastrointestinal (106).

En voluntarios sanos, una dosis única de 2 g de ertapenem no se asoció a una prolongación clínicamente significativa del intervalo QTc (107).

Durante la fase de estudios clínicos se describieron una serie de efectos o episodios adversos con distintas frecuencias, aunque lógicamente no siempre eran atribuibles al ertapenem o a los otros antibióticos (Tabla 16) (10).

El ertapenem no inhibe el metabolismo condicionado por cualquiera de las seis mayores isoenzimas del citocromo CYP-450 y no es inhibidor ni sustrato para el sistema de transporte de la glucoproteína P, por lo que no son de esperar interacciones por la inhibición del aclaramiento de fármacos relacionado con la glucoproteína P o el sistema CYP (10).

Es recomendable la monitorización del ácido valproico en caso de administración conjunta con ertapenem, porque los carbapenémicos pueden reducir su concentración plasmática (10).

Los estudios en animales no han demostrado efectos adversos del ertapenem en las distintas etapas de la gestación, el parto y el desarrollo extrauterino, pero al no disponerse de datos en mujeres embarazadas el uso de ertapenem durante el embarazo está contraindicado a no ser que los posibles beneficios sean mayores que los posibles riesgos. Por otra parte, el ertapenem se excreta en la leche materna y debe interrumpirse la lactancia materna si la madre es tratada con ertapenem (10).

En los enfermos que reciben antibióticos betalactámicos se han comunicado reacciones de hipersensibilidad graves y ocasionalmente mortales (anafilácticas). Estas reacciones ocurren con mayor probabilidad en individuos con historia de sensibilidad a múltiples alérgenos. Antes de iniciar el tratamiento con ertapenem en esta clase de enfermos se debe averiguar minuciosamente si ha habido reacciones

Tabla 16. Efectos adversos descritos con ertapenem en la fase de estudios clínicos (10).

Frecuentes ($\geq 1/100$ - $\geq 1/10$): cefalea, flebitis, diarrea, náuseas, vómitos, elevaciones de ALT, AST y fosfatasa alcalina.

Poco frecuentes ($> 1/1000$ - $> 1/100$): candidiasis oral, anorexia, hipoglucemia, mareos, somnolencia, insomnio, confusión, convulsiones, hipotensión, sofocos, hipertensión, petequias, estreñimiento, enterocolitis, eritema, erupción cutánea, vaginitis, aumentos de la bilirrubina sérica total, bilirrubina sérica directa, bilirrubina sérica indirecta, creatinina sérica, urea sérica y glucosa sérica, descenso de leucocitos, disminución de hemoglobina y hematocrito, elevación del recuento plaquetario, aumento de eosinófilos, mayor tiempo parcial de tromboplastina activada y levaduras en orina.

Raros ($> 1/10000$ - $< 1/1000$): neutropenia, trombocitopenia, irritación, ansiedad, depresión, temblor, arritmia, taquicardia, hemorragia, aumento de la presión sanguínea, disfagia, incontinencia fecal, dermatitis, dermatomycosis, descamación, infección de la herida postoperatoria, infección urinaria, insuficiencia renal, escozor, eritema, induración en el lugar de la inyección, descensos del bicarbonato sérico, la creatinina sérica y el potasio sérico, aumentos de la LDH sérica, fósforo sérico, potasio sérico y toxina de *Clostridium difficile* positiva.

Muy raras ($< 1/10000$): alergia, anafilaxia y alucinaciones.

previas de hipersensibilidad a penicilinas, cefalosporinas y otros betalactámicos. Si se produce una reacción alérgica al ertapenem, el tratamiento debe interrumpirse. Hay que considerar como contraindicaciones del ertapenem la hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes, la hipersensibilidad a cualquier otro agente antibacteriano carbapenémico y la hipersensibilidad grave en forma de reacción anafiláctica o reacción cutánea importante a cualquier otro antibiótico betalactámico (10).

La colitis asociada a antibióticos y la colitis pseudomembranosa es una complicación comunicada con casi todos los agentes antibacterianos, incluido el ertapenem. Es importante tenerlo en cuenta ante un paciente con diarrea después de un tratamiento antibiótico (10).

FARMACOECONOMÍA

Los enfermos con infecciones graves que responden más rápidamente al tratamiento antibiótico incurren en menos costes y tienen menor estancia hospitalaria que los que responden de manera poco satisfactoria. Por eso, los antibióticos más eficaces son los que resultan eficientes desde el punto de vista del coste/beneficio.

En un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico y doble ciego se estudiaron los costes, el porcentaje de curaciones, la duración de la estancia hospitalaria, la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad del ertapenem en comparación con ceftriaxona-metronidazol en enfermos con infecciones intraabdominales complicadas. En el análisis final se incluyeron 126 enfermos, de los cuales el 65% curaron, el 13% no y del 22% restante se perdieron datos de seguimiento. El coste y la estancia hospitalaria media para los enfermos que curaron con cualquiera de los antibióticos fue de 18 dólares y 9,5 días, frente a 28,80 dólares y 14,8 días para los que no se curaron (108).

En un estudio español se evaluó la repercusión económica de un tratamiento adecuado de la infección intraabdominal y se halló que un tratamiento antibiótico empírico adecuado tenía una posibilidad de éxito del 79%, mientras que si era inadecuado dicha posibilidad era sólo del 26%. Además, con un tratamiento antibiótico inicial adecuado la probabilidad de rehospitalización en los 30 días posteriores al alta era sólo del 3,1%, pero con un tratamiento inadecuado era del 18,4%. El cambio de antibiótico, una mayor duración del tratamiento y una hospitalización más prolongada acarrear un coste económico mayor que el de un tratamiento inicial adecuado (109, 110).

Los costes asociados a la preparación y la administración del ertapenem son menores que los de un tratamiento con varias dosis diarias. La administración en una sola dosis diaria reduce la posibilidad de errores y olvidos y favorece la efectividad del tratamiento. Además, el uso de un solo antibiótico es más sencillo y menos costoso que un tratamiento con varios fármacos combinados (111, 112).

El ertapenem se compara favorablemente con otros antibióticos. Así, el análisis de los datos del SIDESTEP indicó que el ertapenem tenía una buena relación entre coste y efectividad en comparación con la piperacilina-tazobactam (113). Resultados similares se han obtenido al comparar ambos en el tratamiento de las infecciones del pie del diabético (114).

MECANISMO DE RESISTENCIA Y SELECCIÓN DE CEPAS RESISTENTES

A lo largo de los años, desde el lanzamiento del imipenem al mercado, la aparición de cepas resistentes a los carbapenémicos ha sido mínima y es de esperar que así continúe. Sin embargo, hay que tener en cuenta que se han descrito cepas resistentes adquiridas durante el tratamiento de

bido a carbapenemasas. Inicialmente fueron sólo IMP-1 de *Serratia*, *Klebsiella* y *P. aeruginosa*, pero posteriormente se han descrito más de diez tipos de IMP y nuevas VIM, así como las SPM, GIM y SIM principalmente en Japón, Extremo Oriente, Sudamérica y con menor frecuencia en Europa y Estados Unidos (115-118). Afortunadamente, en la práctica diaria la resistencia de las enterobacterias al ertapenem es mínima, entre otras razones porque para que aparezcan se necesita más de un mecanismo de resistencia (producción de carbapenemasas y alteración de las porinas de la membrana externa bacteriana o bombas de flujo).

El ertapenem no modifica la sensibilidad de la flora intestinal gramnegativa. Al final del periodo de tratamiento en los estudios OASIS 1 y 2, el número de cepas de enterobacterias (*E. coli* y bacterias del género *Klebsiella*) resistentes al ertapenem fue significativamente menor que el de las resistentes a piperacilina-tazobactam o ceftriaxona/metronidazol ($p < 0.001$ en ambos estudios). En el estudio OASIS-2 se evaluó la producción de BLEE y al final del estudio no se halló ninguna cepa productora de BLEE en los pacientes tratados con ertapenem, mientras que en los que habían recibido ceftriaxona/metronidazol del 2,1% (4/193) inicial se pasó a un 9,3% (18/193) al final del estudio ($p < 0.001$ con respecto al ertapenem) (Tabla 17 y Fig. 7) (119).

En 20 cepas de *P. aeruginosa* el ertapenem no indujo la actividad de betalactamasas AmpC, al contrario que otros carbapenémicos como el imipenem y, en menor grado, el meropenem. Este fenómeno puede deberse a una falta de inducción de las betalactamasas por el ertapenem, aunque

Tabla 17. Producción de betalactamasas de espectro extendido con ertapenem y otros antibióticos. Estudios OASIS 1 y 2 (119).

Estudio	Pacientes con cepas resistentes/ número total de pacientes	
	Inicio del estudio	Final del estudio
OASIS-1		
Ertapenem	0/155	1/155
Piperacilina-tazobactam	1/156 (0,6%)	19/156 (12,2%)
OASIS-2		
Ertapenem	1/196	1/196
Ceftriaxona/metronidazol	5/193 (2,6%)	33/193 (17,1%)

también podría atribuirse a que el ertapenem inhibe la actividad de las betalactamasas una vez producidas (120).

En resumen, el riesgo de emergencia de enterobacterias resistentes al ertapenem en el intestino después del tratamiento es bajo (<1%). En los grupos de los antibióticos comparados, piperacilina-tazobactam y ceftriaxona, la emergencia de resistencias globales y entre las enterobacterias fue significativamente mayor al final del tratamiento ($p < 0.001$) que con ertapenem. Las enterobacterias productoras de BLEE descendieron en la rama de ertapenem, pero aumentaron en la de ceftriaxona durante las dos semanas postratamiento ($p < 0.001$). Asimismo, las cepas de *P. aeruginosa* resistentes al imipenem sólo se detectaron en menos del 1% en el grupo de ertapenem al finalizar el tratamiento.

El seguimiento epidemiológico de la resistencia a los carbapenémicos, y específicamente al ertapenem, es de es-

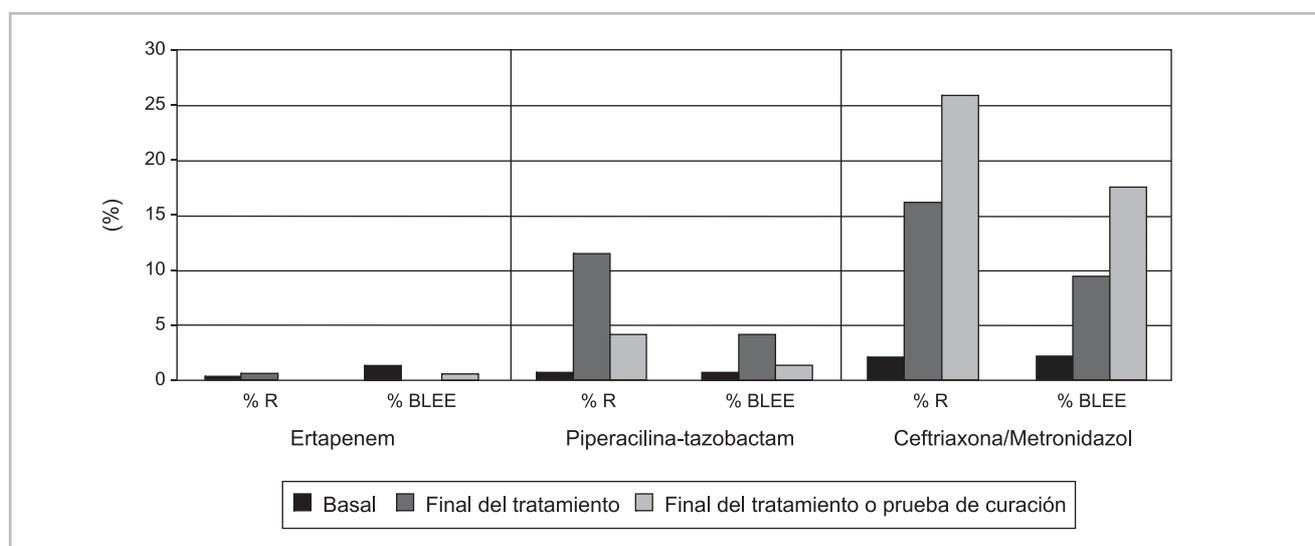


Figura 7. Selección de cepas resistentes con ertapenem durante el tratamiento de infecciones intraabdominales (119).

pecial importancia, tal como demuestra la utilidad del estudio SMART a lo largo de los años, ampliamente comentado en este escrito, en el que regularmente la conclusión es que el ertapenem, el imipenem y la amikacina son sistemáticamente los antibióticos más activos sobre las enterobacterias aisladas en muestras intraabdominales.

POSICIÓN ACTUAL EN EL TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS

Los datos acumulados con ertapenem desde la fase inicial de los ensayos clínicos, junto con la experiencia poscomercialización, cinco años entre nosotros, apoyan la posición actual de su uso en una serie de indicaciones concretas aprobadas en 2002 por la EMEA: infecciones intraabdominales moderadas o graves, como apendicitis agudas, colecistitis y colangitis agudas; diverticulitis agudas y perforaciones intestinales de cualquier origen; neumonías (sobre todo en el anciano), principalmente las adquiridas en la comunidad que requieren ingreso en el hospital; infecciones ginecológicas agudas e infecciones del pie del diabético que afectan a la piel y los tejidos blandos, que requieren ingreso hospitalario. El ertapenem es adecuado para su uso en pacientes de edad avanzada, un dato importante, ya que los ancianos generalmente tienen factores de riesgo añadidos y suelen estar polimedicados. En este sector de la población, enfermedades como la neumonía pueden ser mortales, sobre todo las causadas por enterobacterias, como *E. coli* y *K. pneumoniae*. El ertapenem resulta eficaz y bien tolerado en los mayores de 65 años, dado su perfil de efectos adversos y su carencia de interacciones farmacológicas.

En Estados Unidos, la FDA también ha aprobado el ertapenem para otras indicaciones, como el tratamiento de las infecciones urinarias complicadas y, recientemente, en la profilaxis de la infección en cirugía colorrectal.

Existen otras posibles aplicaciones del ertapenem basándose en sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, como son el uso en hospitalización domiciliar una vez que el enfermo abandona el hospital, el tratamiento de osteomielitis por gramnegativos y de otro tipo de infecciones causadas por bacterias productoras de betalactamasas AmpC y BLEE, como *E. coli*, *Enterobacter* y *Citrobacter*, que con facilidad se vuelven resistentes a las cefalosporinas, los aminoglucósidos y las fluoroquinolonas, y causan brotes hospitalarios (11).

RESUMEN Y CONCLUSIONES

El ertapenem representa una evolución de la familia de los carbapenémicos, que ya no se consideran como un gru-

po homogéneo. Ha supuesto una buena opción para el tratamiento de las infecciones moderadas y graves polimicrobianas, por bacterias aerobias y anaerobias, adquiridas en la comunidad. Su espectro es amplio, con actividad limitada sobre bacilos gramnegativos no fermentadores (*Pseudomonas*, *Acinetobacter*). Las concentraciones plasmáticas durante el tiempo entre dosis y la distribución a los tejidos están por encima de la CMI₉₀ de la mayoría de los patógenos para los que está indicado el ertapenem, y permiten la monodosis y la monoterapia. El esquema posológico más habitual, 1 g cada 24 horas por vía intravenosa, es una pauta suficiente para conseguir la eficacia del tratamiento con una administración cómoda, tanto para los enfermos como para el personal sanitario, y con bajo coste. No es necesario hacer ajustes posológicos en la insuficiencia renal leve o moderada ni en la insuficiencia hepática. El ertapenem ha demostrado su utilidad en las infecciones intraabdominales complicadas moderadas o graves, con la misma eficacia que ceftriaxona/metronidazol y piperacilina-tazobactam. Puede ser el tratamiento de elección en las infecciones intraabdominales adquiridas fuera de los hospitales, como las apendicitis agudas, las colecistitis y colangitis agudas, las diverticulitis agudas y las perforaciones intestinales de cualquier origen. También es adecuado para el tratamiento de las neumonías adquiridas en la comunidad que requieren ingreso en el hospital y que pueden estar producidas por bacterias resistentes a otros antibióticos. La sospecha de bacterias intracelulares (*Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*) requiere la asociación con macrólidos o fluoroquinolonas. Además, el ertapenem ha demostrado ser igual o superior a los antibióticos comparados en el tratamiento de infecciones polimicrobianas de la piel y los tejidos blandos en enfermos diabéticos. La tolerabilidad es buena y los efectos adversos mínimos. La falta de actividad sobre bacilos gramnegativos no fermentadores, como *P. aeruginosa*, hace prever la dificultad de inducir la aparición de cepas resistentes, e incluso podría ser parte de la solución a este problema. El ertapenem está incluido como pauta eficaz en varias guías de tratamiento antimicrobiano avaladas por diversas sociedades científicas, como la *Surgical Infection Society*, la *Infectious Diseases Society of America*, la Sociedad Española de Quimioterapia, la Asociación Española de Cirujanos, la Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascular, la Sociedad Española de Medicina Interna, la Sociedad Española de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias, y la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias, así como en la Guía Sanford (traducción anual en español) y la Guía de Terapéutica Antimicrobiana-Mensa.

BIBLIOGRAFÍA

- Glupczynski, Y. *Ertapenem. New anti-infective agents in 2003: Spectrum and indications*. 20th SBIMC/BVIKM Symposium (spring 2003).
- Shah, P.M., Isaacs, R.D. *Ertapenem, the first of a new group of carbapenems*. *J Antimicrobial Chemotherapy* 2003; 52: 538-542.
- Livermore, D. *Should all carbapenems be viewed the same?* 17th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ICC), Munich, Germany 2007; Abstr. 1732-183.
- Gill, C.J., Jackson, J.J., Gerckens, L.S. y cols. *In vivo activity and pharmacokinetic evaluation of a novel long-acting carbapenem antibiotic, MK-826 (L-749,345)*. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 1996-2001.
- Sader, H.S., Gales, A.C. *Emerging strategies in infectious diseases: New carbapenem and trinem antibacterial agents*. *Drugs* 2001; 61: 553-564.
- Jones, R.N. *In vitro evaluation of ertapenem (MK-0826), a long-acting carbapenem, tested against selected resistant strains*. *J Chemother* 2001; 13: 363-376.
- Odenholt, I. *Ertapenem: A new carbapenem*. *Expert Opin Investig Drugs* 2001; 10: 1157-1166.
- Hammond, M.L. *Ertapenem: A group 1 carbapenem with distinct antibacterial and pharmacological properties*. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53 (Suppl. 2): ii7-9.
- Zhanel, G.G., Wiebe, R., Dilay, L. y cols. *Comparative review of the carbapenems*. *Drugs* 2007; 67: 1027-1052.
- Ficha técnica de *Invanz*. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/invanz/H-389-PI-es.pdf>
- Livermore, D.M., Sefton, A.M., Scott, G.M. *Properties and potential of ertapenem*. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52: 331-344.
- Spratt, B.G., Cromie, K.D. *Penicillin-binding proteins of gram-negative bacteria*. *Rev Infect Dis* 1988; 10: 699-711.
- Moore, B.A., Jevons, S., Brammer, K.W. *Inhibition of transpeptidase activity in Escherichia coli by thienamycin*. *Antimicrob Agents Chemother* 1979; 15: 831-833.
- Spratt, B. G., Jobanputra, V., Zimmermann, W. *Binding of thienamycin and clavulanic acid to the penicillin binding proteins of Escherichia coli K-12*. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 12: 406-409.
- Kohler, J., Dorso, K.L., Young, K. y cols. *In vitro activities of the potent, broad-spectrum carbapenem MK-0826 (L-749,345) against broad-spectrum beta-lactamase- and extended-spectrum beta-lactamase-producing Klebsiella pneumoniae and Escherichia coli clinical isolates*. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 1170-1176.
- Wexler, H.H., Molitoris, D., Finegold, S.M. *In vitro activities of MK-826 (L-749,345) against 363 strains of anaerobic bacteria*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 2222-2224.
- Pankuch, G.A., Davies, T.A., Jacobs, M.R., Appelbaum, P.C. *Antipneumococcal activity of ertapenem (MK-0826) compared to those of other agents*. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 42-46.
- Credito, K.L., Jacobs, M.R., Appelbaum, P.C. *Time-killing of the antianaerobic activity of ertapenem compared with seven other agents*. 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, Illinois 2001; Abstr. E-808.
- Dorso, K.L., Woods, G., Friedland, I. y cols. *In vitro kill rates of ertapenem, ceftriaxone (CRO) and piperacillin/tazobactam (pip/taz) against intra-abdominal pathogens*. American Society of Microbiology, Salt Lake City, Utah 2002; Poster A-156.
- Dos Santos, K.V., Diniz, C.G., Coutinho, S.C. y cols. *In vitro activity of piperacillin/tazobactam and ertapenem against Bacteroides fragilis and Escherichia coli in pure and mixed cultures*. *J Med Microbiol* 2007; 56: 798-802.
- Odenholt, I., Löwdin, E., Cars, O. *In vitro pharmacodynamic studies of L-749,345 in comparison with imipenem and ceftriaxone against Gram-positive and Gram-negative bacteria*. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 2365-2370.
- Fuchs, P.C., Barry, A.L., Brown, S.D. *In-vitro antimicrobial activity of a carbapenem, MK-0826 (L-749,345), and provisional interpretative criteria for disc tests*. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43: 703-706.
- Shangu, D.L., Scott, T., Gill, C. y cols. *Preliminary interpretative criteria for susceptibility testing of L-749,345 (ZD 4433)*. 36th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, New Orleans, Louisiana 1996; Abstr. F121.
- Barry, A.L., Fuchs, P.C., Brown, S.D. *In vitro activity of the carbapenem, MK-0826 (L-749,345), and provisional criteria for disk tests*. 38th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Diego, California 1998; Abstr. D-38.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. *Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests*. Approved standard, Ninth Ed. Clinical and Laboratory Standards Institute document M2-A9. CLSI, Wayne, Pennsylvania 2006.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. *Performance standards for antimicrobials disk susceptibility testing; Seventeenth Informational Supplement M100-S17*. CLSI, Wayne, Pennsylvania 2007.
- Livermore, D.M., Carter, M.W., Bagel, S. y cols. *In vitro activities of ertapenem (MK-0826) against recent clinical bacteria collected in Europe and Australia*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 1860-1867.
- Andrews, J.M., Ashby, J.P., Jevons, G., Wise, R. *In vitro susceptibility of ertapenem by BSAC standardized methodology*. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52: 733-734.
- Wexler, H.M. *In vitro activity of ertapenem: Review of recent studies*. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53 (Suppl. 2): ii11-21.
- Gobernado, M. *Actividad antibacteriana in vitro de ertapenem*. *Drugs of Today* 2004; 40 (Supl. 2): 1-18.
- Loza, E., Morosini, M.I., Cantón, R., Almaraz, F., Reig, M., Baquero, F. *Actividad comparativa in vitro de ertapenem frente a bacterias aerobias y anaerobias*. *Rev Esp Quimioterap* 2003; 16: 209-215.
- Goldstein, E.J., Citron, D.M., Vreni Merriam, C., Warren, Y., Tyrrell, K.L. *Comparative in vitro activities of ertapenem (MK-0826) against 1,001 anaerobes isolated from human intra-abdominal infections*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 2389-2394.
- Betriu, C., Sánchez, A., Palau, M.L., Gómez, M., Picazo, J.J. *In vitro activities of MK-0826 and 16 other antimicrobials against Bacteroides fragilis group strains*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 2372-2374.
- Goldstein, E.J., Citron, D.M., Merriam, C.V. y cols. *Comparative in vitro activities of ertapenem (MK-0826) against 469 less frequently identified anaerobes isolated from human infections*. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 1136-1140.
- Paterson, D.L., Rossi, F., Baquero, F. y cols. *In vitro susceptibilities of aerobic and facultative Gram-negative bacilli isolated from patients with intra-abdominal infections worldwide: The 2003 Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART)*. *J Antimicrob Chemother* 2005; 55: 965-973.
- Baquero, F., Cercenado, E., Cisterna, R. y cols. *Patrones de sensibilidad a antimicrobianos de Enterobacteriaceae causantes de infecciones intraabdominales en España: Resultados del estudio SMART 2003*. *Rev Esp Quimioterap* 2006; 19: 51-59.

37. Rossi, F., Baquero, F., Hsueh, P.R. y cols. *In vitro susceptibilities of aerobic and facultatively anaerobic Gram-negative bacilli isolated from patients with intra-abdominal infections worldwide: 2004 results from SMART (Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends)*. J Antimicrob Chemother 2006; 58: 205-210.
38. Gallagher, G., Hsueh, P.R., Baquero, F. y cols. *Worldwide antimicrobial susceptibility patterns among E. coli isolated from intra-abdominal infections (IAI): Results from SMART 2005*. 17th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Munich, Germany 2007; Abstr. P663.
39. Gallagher, G., Baquero, F., Rossi, F., Báez-Villaseñor, J. y cols. *Antimicrobial susceptibility patterns of inducible Enterobacteriaceae isolated from intraabdominal infections in Europe: Results from SMART 2005*. 17th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Munich, Germany 2007; Abstr. P664.
40. Borbone, S., Cascone, C., Santagati, M., Mezzatesta, M.L., Stefani, S. *Bactericidal activity of ertapenem against major intra-abdominal pathogens*. Int J Antimicrob Agents 2006; 28: 396-401.
41. Burgess, D.S. *Comparison of ertapenem and imipenem in combination against E. cloacae and E. coli*. 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Diego, California 2002; Abstr. E-1646.
42. Jacqueline, C., Caillon, J., Grossi, O. y cols. *In vitro and in vivo assessment of linezolid combined with ertapenem: A highly synergistic combination against methicillin-resistant Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 2006; 50: 2547-2549.
43. Frank, U. *Combination effect of ertapenem (MK 826) with aminoglycosides against Gram-positive and Gram-negative community-acquired pathogens*. 4th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Prague, Czech Republic 2004; Abstr. 902.
44. Marchese, A. *Time-kill evaluation of the in-vitro activity of ertapenem against S. pneumoniae*. 4th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Prague, Czech Republic 2004; Abstr. 902.
45. Sabaté, M., Miró, E., Navarro, F. y cols. *Beta-lactamases involved in resistance to broad-spectrum cephalosporins in Escherichia coli and Klebsiella spp. clinical isolates collected between 1994 and 1996, in Barcelona (Spain)*. J Antimicrob Chemother 2002; 49: 989-997.
46. Miró, E., Del Cuerpo, M., Navarro, F. y cols. *Emergence of clinical isolates of Escherichia coli with decreased susceptibility to ceftazidime and synergic effect with co-amoxycilav due to SHV-1 hyperproduction*. J Antimicrob Chemother 1998; 42: 535-538.
47. Hernández, J.R., Pascual, A., Cantón, R., Martínez-Martínez, L., Grupo de Estudio de Infección Hospitalaria (GEIH). *Escherichia coli y Klebsiella pneumoniae productores de betalactamasas de espectro extendido en hospitales españoles (Proyecto GEIH-BLEE 2000)*. Enferm Infecc Microbiol Clin 2003; 21: 77-82.
48. Rodríguez-Baño, J., Navarro, M.D., Romero, L. y cols. *Epidemiology and clinical features of infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli in nonhospitalized patients*. J Clin Microbiol 2004; 42: 1089-1094.
49. Mirelis, B., Navarro, F., Miró, E. y cols. *Community transmission of extended-spectrum β -lactamase*. Emerg Infect Dis 2003; 8: 1024-1025.
50. Gobernado, M. *Betalactamasas de espectro extendido en aumento*. Rev Esp Quimioterap 2005; 18: 115-117.
51. Jacoby, G., Han, P., Tran, J. *Comparative in vitro activities of carbapenem L-749,345 and other antimicrobials against multiresistant gram-negative clinical pathogens*. Antimicrob Agents Chemother 1997; 41: 1830-1831.
52. Hernández, J.R., Velasco, C., Romero, L., Martínez-Martínez, L., Pascual, A. *Comparative in vitro activity of ertapenem against extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae isolated in Spain*. Int J Antimicrob Agents 2006; 28: 457-459.
53. Sundelof, J.G., Hajdu, R., Gill, C.J. y cols. *Pharmacokinetics of L-749,345, a long-acting carbapenem antibiotic, in primates*. Antimicrob Agents Chemother 1997; 41: 1743-1748.
54. Majumdar, A.K., Musson, D.G., Birk, K.L. y cols. *Pharmacokinetics of ertapenem in healthy young volunteers*. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 3506-3511.
55. Kiem, S., Craig, W.A. *Inhibitory activity of ertapenem in human serum and 5% albumin in broth*. 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Diego, California, 2002; Abstr. A-493.
56. Cunha, B.A. *Ertapenem: A review of its microbiologic, pharmacokinetic and clinical aspects*. Drugs Today 2002; 38: 195-213.
57. Laethem, T., De Lepeleire, I., McCrea, J. y cols. *Tissue penetration by ertapenem, a parenteral carbapenem administered once daily, in suction-induced skin blister fluid in healthy young volunteers*. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47: 1439-1442.
58. Roy, S., Higareda, I., Angel-Muller, E. y cols., Protocol 023 Study Group. *Ertapenem once a day versus piperacillin-tazobactam every 6 hours for treatment of acute pelvic infections: A prospective, multicenter, randomized, double-blind study*. Infect Dis Obstet Gynecol 2003; 11: 27-37.
59. Burkhardt, O., Brunner, M., Schmidt, S. y cols. *Penetration of ertapenem into skeletal muscle and subcutaneous adipose tissue in healthy volunteers measured by in vivo microdialysis*. J Antimicrob Chemother 2006; 58: 632-636.
60. Wittau, M., Wagner, E., Kaefer, V. y cols. *Intraabdominal tissue concentration of ertapenem*. J Antimicrob Chemother 2006; 57: 312-316.
61. Legua, P., Lema, J., Moll, J. y cols. *Safety and local tolerability of intramuscularly administered ertapenem diluted in lidocaine: A prospective, randomized, double-blind study versus intramuscular ceftriaxone*. Clin Ther 2002; 24: 434-444.
62. Mistry, G.C., Majumdar, A.K., Swan, S. y cols. *Pharmacokinetics of ertapenem in patients with varying degrees of renal insufficiency and in patients on hemodialysis*. J Clin Pharmacol 2006; 46: 1128-1138.
63. Musson, D.G., Majumdar, A., Holland, S. y cols. *Pharmacokinetics of total and unbound ertapenem in healthy elderly subjects*. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 521-524.
64. Woods, G., Teppler, H., Isaacs, R. y cols. *Ertapenem (ETP) 1 g once a day has an excellent safety profile in the elderly*. 40th Annu Meet Infect Dis Soc Am, Chicago, Illinois 2002; Abstr. 613.
65. FDA. Executive summary. Division of Anti-Infective and Ophthalmology Products. Summary of clinical review of studies submitted in response to a pediatric written request. Disponible en: www.fda.gov/Cder/foi/esum/2005/021337s018_Invanz_Clinical_BP_CA.pdf
66. Chen, M., Nafziger, A.N., Drusano, G.L., Ma, L., Bertino, J.S., Jr. *Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamic target attainment of ertapenem in normal-weight, obese, and extremely obese adults*. Antimicrob Agents Chemother 2006; 50: 1222-1227.

67. Isaacs, R. *Community-acquired and mixed aerobic-anaerobic infections: Efficacy of single-agent therapy with ertapenem*. 40th Annu Meet Infect Dis Soc Am, Chicago, Illinois 2002; Abstr. 201.
68. Gesser, R., Mccarroll, K., Teppler, H., Woods, G. *Efficacy of ertapenem (ETP) for treatment of infections caused by Enterobacteriaceae*. 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Diego, California 2002; Abstr. L-378.
69. Tellado, J.M., Sitges-Serra, A., Barcenilla, F. y cols. *Pautas de tratamiento antibiótico empírico de las infecciones intraabdominales*. Rev Esp Quimioterap 2005; 18: 179-186.
70. Yellin, A.E., Hassett, J.M, Fernández, A. y cols., Intra-abdominal Infection Study Group. *Ertapenem monotherapy versus combination therapy with ceftriaxone plus metronidazole for treatment of complicated intra-abdominal infections in adults*. Int J Antimicrob Agents 2002; 20: 165-173.
71. Solomkin, J.S., Yellin, A.E., Rotstein, O.D. y cols., Protocol 017 Study Group. *Ertapenem versus piperacillin/tazobactam in the treatment of complicated intraabdominal infections: Results of a double-blind, randomized comparative phase III trial*. Ann Surg 2003; 237: 235-245.
72. Teppler, H., Meibohm, A., Woods, G., Gesser, R. *Ertapenem once a day is highly effective for treatment of generalized peritonitis*. Clin Microbiol Infect 2003; 9 (Suppl. 1): Abstr. P781.
73. De la Peña, A., Asperger, W., Koeckerling, F. y cols. *Ertapenem vs. piperacillin/tazobactam for the treatment of intra-abdominal infections requiring surgical intervention (OASIS-1): Results of a prospective, randomised, open-label study*. Clin Microbiol Infect 2004; 10 (Suppl. 3): Abstr. P1686.
74. De la Peña, A., Asperger, W., Warren, B. y cols. *Microbiological results from a randomised, open-label study of ertapenem vs. piperacillin/tazobactam for the treatment of community-acquired intra-abdominal infections requiring surgery*. Clin Microbiol Infect 2004; 10 (Suppl. 3): Abstr. P1685.
75. De la Peña, A.S., Asperger, W., Koeckerling, F. y cols., Optimizing Intra-Abdominal Surgery with Invanz (OASIS)-I Study Group. *Efficacy and safety of ertapenem versus piperacillin-tazobactam for the treatment of intra-abdominal infections requiring surgical intervention*. J Gastrointest Surg 2006; 10: 567-574.
76. Navarro, N., Campos, M., Alvarado, R. y cols., OASIS-2 Study Team (2003). *Ertapenem versus ceftriaxone/metronidazole for the treatment of intra-abdominal infections (IAI) requiring surgical intervention (OASIS-2): Results of a postoperative, randomized open label study*. 3rd International Meeting on Antimicrobial Chemotherapy in Clinical Practice, Portofino, Italia 2003; Poster 20.
77. Campos, M., Navarro, N., Alvarado, R. y cols. *Microbiological results from a randomized, open-label study of ertapenem vs. ceftriaxone/metronidazole for the treatment of community-acquired intra-abdominal infections (IAI) requiring surgery*. Int J Infect Dis 2004; 8 (Suppl. 1): Abstr. 58.025.
78. Navarro, N.S. Jr., Campos, M.I., Alvarado, R. y cols., Oasis II Study Team. *Ertapenem versus ceftriaxone and metronidazole as treatment for complicated intra-abdominal infections*. Int J Surg 2005; 3: 25-34.
79. De la Peña, A., Navarro, N., Asperger, W. y cols. *Comparison of level of physician satisfaction with ertapenem, piperacillin/tazobactam and ceftriaxone/metronidazole for the treatment of community-acquired intra-abdominal infections requiring surgery*. Clin Microbiol Infect 2004; 10 (Suppl. 3): Abstr. P1159.
80. Pelak, B.A., Citron, D.M., Motyl, M. y cols. *Comparative in vitro activities of ertapenem against bacterial pathogens from patients with acute pelvic infection*. J Antimicrob Chemother 2002; 50: 735-741.
81. Paterson, D.L., Ko, W.C., Von Gottberg, A. y cols. *Outcome of cephalosporin treatment for serious infections due to apparently susceptible organisms producing extended-spectrum beta-lactamases: Implications for the clinical microbiology laboratory*. J Clin Microbiol 2001; 39: 2206-2212.
82. Pelak, B.A., Woods, G.L., Teppler, H. y cols. *Comparative in-vitro activities of ertapenem against aerobic bacterial pathogens isolated from patients with complicated intra-abdominal infections*. Chemother 2002; 14: 227-233.
83. Neuhauser, M.M., Weinstein, R.A., Rydman, R. *Antibiotic resistance among gram-negative bacilli in US Intensive Care Units, implications for fluoroquinolone use*. JAMA 2003; 289: 885-888.
84. Fridkin, S., Hill, H., Volkova, N. y cols. *Temporal changes in prevalence of antimicrobial resistance in 23 US hospitals*. Emerg Infect Dis 2002; 8: 697-701.
85. Mazuski, J.E., Sawyer, R.G., Nathens, A.B. y cols. *The Surgical Infection Society guidelines on antimicrobial therapy for intra-abdominal infections: Evidence for the recommendations*. Surg Infect 2002; 3: 175-233.
86. Beaber, J.W., Hochhut, B., Waldor, M.K. *SOS response promotes horizontal dissemination of antibiotic resistance genes*. Nature 2004; 427: 72-74.
87. Paterson, D.L., Ko, W.C., Von Gottberg, A. y cols. *International prospective study of Klebsiella pneumoniae bacteremia: Implications of extended-spectrum beta-lactamase production in nosocomial infections*. Ann Intern Med 2004; 140: 26-32.
88. Hicks, P.S., Pelak, B., Woods, G.L., Bartizal, K.F., Motyl, M. *Comparative in vitro activity of ertapenem against bacterial pathogens isolated from patients with lower respiratory tract infections*. Clin Microbiol Infect 2002; 8: 753-757.
89. Hilliard, N.J., Johnson, C.N., Armstrong, S.H., Quarles, S., Waites, K.B. *In vitro activity of ertapenem (MK-0826) against multi-drug resistant Streptococcus pneumoniae compared with 13 other antimicrobials*. Int J Antimicrob Agents 2002; 20: 136-140.
90. Coudron, P.E., Hanson, N.D., Climo, M.W. *Occurrence of extended-spectrum and AmpC beta-lactamases in bloodstream isolates of Klebsiella pneumoniae: Isolates harbor plasmid-mediated FOX-5 and ACT-1 AmpC beta-lactamases*. J Clin Microbiol 2003; 41: 772-777.
91. Pierard, D., Wybo, I., Vandoorslaer, K. y cols. *In vitro activity of ertapenem against anaerobes isolated from the respiratory tract*. Pathol Biol (Paris) 2003; 51: 508-511.
92. Ortiz-Ruiz, G., Caballero-López, J., Friedland, I.R., Woods, G.L., Carides, A., Protocol 018 Ertapenem Community-Acquired Pneumonia Study Group. *A study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of ertapenem versus ceftriaxone for the treatment of community-acquired pneumonia in adults*. Clin Infect Dis 2002; 34: 1076-1083.
93. Vetter, N., Cambroner-Hernández, E., Rohlf, J. y cols., Protocol 020 Study Group. *A prospective, randomized, double-blind multi-center comparison of parenteral ertapenem and ceftriaxone for the treatment of hospitalized adults with community-acquired pneumonia*. Clin Ther 2002; 24: 1770-1785.
94. Woods, G., Isaacs, R., McCarroll, K., Friedland, I. *Serious community-acquired pneumonia in patients with chronic obstructive pul-*

- monary disease: Utility of ertapenem. Clin Microbiol Infect 2003; 9 (Suppl. 1): Abstr. P785.
95. Ortiz-Ruiz, G., Vetter, N., Isaacs, R. y cols. *Ertapenem versus ceftriaxone for the treatment of community-acquired pneumonia in adults: Combined analysis of two multicentre randomized, double-blind studies.* J Antimicrob Chemother 2004; 53 (Suppl. 2): ii59-66.
 96. Petrogiannopoulos, C., Svoukas, G., Papamichael, K. y cols. *Ertapenem as initial antimicrobial monotherapy for patients with typical community-acquired pneumonia.* Clin Microbiol Infect 2005; 11 (Suppl. 2): Abstr. P1581.
 97. Gesser, R.M., McCarroll, K.A., Woods, G.L. *Efficacy of ertapenem against methicillin-susceptible Staphylococcus aureus in complicated skin/skin structure infections: Results of a double-blind clinical trial versus piperacillin-tazobactam.* Int J Antimicrob Agents 2004; 23: 235-239.
 98. Rogers, L.C., Bevilacqua, N.J., Armstrong, D.G. *Ertapenem for diabetic foot infections.* Drugs Today 2006; 42: 695-701.
 99. Lipsky, B.A., Armstrong, D.G., Citron, D.M. y cols. *Ertapenem versus piperacillin/tazobactam for diabetic foot infections (SIDE-STEP): Prospective, randomised, controlled, double-blinded, multicentre trial.* Lancet 2005; 366: 1695-1703.
 100. Lipsky, B.A., Berendt, A.R., Deery, H.G. y cols. *IDSA Guidelines: Diagnosis and treatment of diabetic foot infections.* Clin Infect Dis 2004; 39: 885-910.
 101. Asociación Española de Cirujanos (AEC), Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vasculat (SEACV), Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) y Sociedad Española de Quimioterapia (SEQ). *Documento de consenso sobre el tratamiento antimicrobiano de las infecciones en el pie del diabético.* Rev Esp Quimioterap 2007; 20: 77-92.
 102. Yellin, A.E., Johnson, J., Higareda, I. y cols. *Ertapenem or ticarcillin/clavulanate for the treatment of intra-abdominal infections or acute pelvic infections in pediatric patients.* Am J Surg 2007; 194: 367-374.
 103. Arguedas, A., Wang, J., Snyder, T., Wimmer, W., Gesser, R. *Safety and efficacy in a double-blind study of ertapenem (ETP) vs. ceftriaxone (CRO) in pediatric patients (pts) with complicated urinary tract infections (CUTI), community acquired pneumonia (CAP), or skin and soft tissue infections (SSTI).* 45th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Washington D.C. 2005; Abstr. G-1357.
 104. Woods, G.L., Isaacs, R.D., McCarroll, K.A., Friedland, I.R. *Ertapenem therapy for community-acquired pneumonia in the elderly.* J Am Geriatr Soc 2003; 51: 1526-1532.
 105. Isaacs, R., Gesser, R., Teppler, H. y cols. *Ertapenem 1 g once a day is highly effective for treatment of community-acquired and mixed infections in adults with diabetes.* Clin Microbiol Infect 2003; 9 (Suppl. 1): Abstr. O139.
 106. Teppler, H., Woods, G., Jonas, L., Isaacs, R. *Safety of ertapenem (ETP) for treatment of community-acquired and mixed infections.* 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Diego, California 2002; Abstr. L-377.
 107. Mistry, G., Herman, G., Xi, L. y cols. *Single i.v. doses of ertapenem are not associated with clinically significant QTc prolongation.* Clin Microbiol Infect 2003; 9 (Suppl. 1): Abstr. P469.
 108. Dasbach, E.J., Yin, D., Teppler, H. y cols. *Economic consequences of failing initial antibiotic therapy in hospitalized patients with serious intra-abdominal infection.* 11th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Istanbul, Turkey 2001; Abstr. P416.
 109. Sen, S.S., Geling, O., González, T.C., Nocea, G., Pulfer, G. *Association between unsuccessful initial empiric antibiotic therapy and health care resource use among patients undergoing surgery for community-acquired intra-abdominal infections in Spain.* Value in Health 2003; 6: 745.
 110. Sen, S.S., Geling, O., Caloto, M.T., Nocea, G., for the CIAIS study group. *Association between inappropriate initial empiric antibiotic therapy and clinical outcomes among patients undergoing surgery for community-acquired intra-abdominal infections in Spain.* 13th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Glasgow, United Kingdom, 2003; Abstr. P1410.
 111. Redondo, E., Nocea, G. *Análisis coste-efectividad de ertapenem (Invanz®) en infecciones intraabdominales frente a piperacilina/tazobactam.* Rev Esp Econ Salud 2003; 2: 306-313.
 112. Jansen, J., Kumar, R., Carmeli, Y. *Cost-effectiveness of Invanz® vs. piperacillin/tazobactam in the treatment of complicated community-acquired intra-abdominal infections in the Netherlands.* 17th Eur Congr Clin Microbiol Infect Dis and 25th Int Congr Chemother, Munich, Germany 2007; Abstr. P1400.
 113. Jansen, J., Kumar, R., Carmeli, Y. *Cost-effectiveness of ertapenem vs. piperacillin/tazobactam in the treatment of diabetic foot infections in the United Kingdom accounting for development of antibiotic resistance.* 17th Eur Congr Clin Microbiol Infect Dis and 25th Int Congr Chemother, Munich, Germany 2007; Abstr. P1399.
 114. Tice, A.D., Turpin, R.S., Hoey, C.T. y cols. *Comparative costs of ertapenem and piperacillin-tazobactam in the treatment of diabetic foot infections.* Am J Health Syst Pharm 2007; 64: 1080-1086.
 115. Livermore, D.M., Woodford, N. *Carbapenemases: A problem in waiting? Curr Opin Microbiol 2000; 3: 489-495.*
 116. Livermore, D.M. *The threat from the pink corner.* Ann Med 2003; 35: 226-234.
 117. Yan, J.J., Ko, W.C., Chuang, C.L. y cols. *Metallo-β-lactamase-producing Enterobacteriaceae isolates in a university hospital in Taiwan: Prevalence of IMP-8 in Enterobacter cloacae and first identification of VIM-2 in Citrobacter freundii.* J Chemother 2002; 50: 503-511.
 118. Queenan, A.M., Bush, K. *Carbapenemases: The versatile β-lactamases.* Clin Microbiol Rev 2007; 20: 440-458.
 119. Dinubile, M.J., Friedland, I., Chan, C.Y. y cols. *Bowel colonization with resistant gram-negative bacilli after antimicrobial therapy of intra-abdominal infections: Observations from two randomized comparative clinical trials of ertapenem therapy.* Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2005; 24: 443-449.
 120. Silver, L. *Lack of apparent induction of betalactamase by ertapenem in Pseudomonas aeruginosa.* 42th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Diego, California, 2002; Abstr. C1-1840.
 121. FDA. Executive summary. Division of Anti-Infective and Ophthalmology Products. Summary of clinical review of studies submitted in response to a pediatric written request. Disponible en: www.fda.gov/Cder/foi/esum/2005/021337s018_Invaz_Clinical_BPCA.pdf.